FACULTATEA DE MEDICINA DIN BUCUREȘTI

No. 1898

CONTRIBUTIUNI

LA

STUDIUL UNOR TURBURĂRI FUNCȚIONALE HEPATICE

IN

SCARLATINĂ

TEZĂ

PENTRU

DOCTORAT IN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE

LUCRARE PREZENTATĂ ȘI SUSȚINUTĂ LA 23 Martie 1923

DE

M. BREZIS

BUCUREȘTI

TIPOGRAFIA „CONVORBIRI LITERARE" S. A., STR. CÂMPINEANU, 17

1923

FACULTATEA DE MEDICINA DIN BUCUREȘTI

No. 1898

CONTRIBUTIUNI

LA

STUDIUL UNOR TURBURĂRI FUNCȚIONALE HEPATICE

IN

SCARLATINĂ

TEZĂ

PENTRU

DOCTORAT IN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE

LUCRARE PREZENTATĂ ȘI SUSȚINUTĂ LA 23 Martie 1923

DE

M. BREZIS

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

BUCUREȘTI

TIPOGRAFIA „CONVORBIRI LITERARE" S. A., STR. CÂMPINEANU, 17

1923

BIBLIOTECA CENTRALA BUCUREȘTI Inventar Nr. 445.446

FACULTATEA DE MEDICINĂ DIN BUCUREȘTI

Decan D-nul Prof. Dr. IONESCU THOMA

Profesori titulari :

Clinica II-a chirurgicală	D-l Dr.	ANGELESCU C.
Chimia medicală	„	ATHAN. N.
Clinica chirurgicală infantilă și ortopedie	„	BĂLĂCESCU I.
Anatomia patologică, Bacteriologia și patologia experimentală	„	BABEȘ V.
Medicina experimentală	„	CANTACUZINO I.
Clinica Ginecologică	„	DANIEL C.
Clinica a II-a medicală	„	DANIELOPOL D.
Anatomia topografică II	„	GEROTA D.
Farmacia chimică și galenică	„	GEORGESCU M.
Clinica și teoria obstetricală	„	GHEORGHIU N.
Anatomia topografică I, Clinica I chirurgicală	„	IONESCU TH.
Clinica III-a medicală	„	IONESCU D.
Clinica III-a chirurgicală	„	JUVARA E.
Clinica boalelor căilor urinare	„	JIANU A.
Farmacologia și materia medicală	„	LALU S.
Clinica boalelor oto-rino-laringologice	„	METIANU N.
Clinica boalelor nervoase	„	MARINESCU GH.
Chimia analitică	„	MINOVICI ȘT.
Clinica infantilă	„	MANICATIDE M.
Igiena și poliția sanitară	„	MEZINCESCU D.
Medicina legală	„	MINOVICI M.
Oftalmologia și clinica oftalmologică	„	MANOLESCU D.
Clinica I-a medicală	„	NANU-MUSCEL I.
Clinica dermatologică și sifiligrafică	„	NICOLAU ȘT.
Clinica mentală	„	OBREGIA AL.
Fiziologia umană	„	PAULESCU N.
Patologia generală	„	PROCA GH.
Anatomia descriptivă și embriologia	„	RAINER FR.
Zoologia medicală	„	SIHLEANU ST.
Botanica medicală	„	SOLACOLU T.
Patologia medicală	„	THOMESCU I.TH.
Terapeutica experimentală	„	THEOHARI A.
Analiza alimentelor și băuturilor	„	VINTILESCU I.

Profesori agregați :

Istologia normală și Istogeneza	D-l Dr.	BESNEA ST.
Medicina operatoare	„	C-TINESCU C.

JURIUL DE PROMOȚIUNE :

Președinte : D-l Prof. Dr. M. MANICATIDE

Membrii : „ „ „ THEOHARI A.
„ Cont. „ TH. MIRONESCU

Suplinitor : D-l Docent Dr. DUMITRESCU-MANTE

Facultatea consideră opiniunile expuse in această lucrare ca proprii ale autorului și nu are a exprima nici aprobare, nici desaprobare.

Părinților mei,

fratelui meu,

le aduc prinos lucrarea aceasta

Domnului Prof. Dr. **M. Manicatide,** *pentru toate cunoștințele ce am agonisit la clinica d-sale, precum și pentru onoarea ce-mi face de a prezida această lucrare — expresiunea unei recunoștințe adânci, și omagiul unui respectuos devotament.*

Onor. Juriu de promoțiune, tuturor domnilor Profesori ai Facultății, domnilor șefi ai diferitelor servicii unde am funcționat — o vie gratitudine.

Domnului Dr. **M. Mirinescu,** *— adânci mulțumiri pentru bunăvoința cu care mi-a pus la dispoziție cazurile din serviciul d-sale, necesare cercetărilor mele,*

Domnului Dr. **A. Stroe,** *sub ale cărui auspicii și directive a fost făcută prezenta lucrare, — toată afecțiunea sădită în sufletul meu de îndatorirea d-sale, de neobosita d-sale bunăvoință — o dragoste nețărmurită și neuitătoare.*

Domnișoarei Dr. **C. Sterescu,** *— respectuoase mulțumiri pentru concursul ce mi-a acordat.*

Colegului **Radu Drăgescu,** *pentru prețioasele-i sfaturi, — expresiunea recunoștinței mele.*

Tuturor colegilor din seria mea, tuturor camarazilor mei de viață studențească, — salutul meu frățesc și asigurarea unei sincere legături de prietenie.

I

FUNCȚIUNEA ȘI INSUFICIENȚA HEPATICĂ

Dintre toate organele economiei umane, ficatul desfășoară, cu siguranță, activitatea cea mai complectă și mai variată. Glanda hepatică constitue, într'adevăr, un laborator în miniatură pentru materialul pe care i-l aduce vâna portă. Acest material, reprezentat de către produsele digestive, este supus unei necontenite acțiuni în interiorul celulei hepatice, — vast centru de elaborare. Inzestrată cu două căi de eliminare a produselor sale — canaliculele biliare și venulele suprahepatice — celula hepatică intră în cadrul glandelor cu dublă secreție: externă și internă.

Secreția externă se traduce prin formarea și revărsarea bilei în organism (funcțiunea *biliară*).

Secreția internă are o însemnătate mai mare. Intr'adevăr celula hepatică joacă un rol important în metabolismul celor trei mari principii organice: albuminoidele, hidrații de carbon și grăsimile. De aici, funcțiunile: *ureopoietică*, *glicogenică* și *adipogenică*. Tot atât de importante sunt și funcțiunile: *antitoxică*, *bactericidă* și *marțială* ale ficatului. Menținerea compoziției mediului sanguin se datorește de asemeni glandei hepatice; iată deci o altă funcțiune, cea *sanguină: hematopoetică*, (la făt) și *hematolitică* (adult), *coagulatoare* și *anticoagulatoare*.

Din această simplă înșirare, se vede cu câtă dreptate desemna Richet ficatul ca „marele chimist al economiei". Rezultatul unei asemenea activități chimice va fi o nouă funcțiune, care nu trebue nesocotită: funcțiunea *termogenetică*.

* * *

Metabolismul albuminoidelor. Funcțiunea ureopoietică

In tubul intestinal albuminele sunt fragmentate succesiv sub influența fermenților: pepsina, tripsina, erepsina, în molecule de albumoze, peptone, polipeptide și acizi aminați; se admite fără contestare că sub ultimele două forme simplificate, micile molecule ajung la ficat, nu fără a se fi depus în parte, ca rezervă, în țesuturi (Folin).

In ficat acizii aminaţi suferă o serie de transformări, în urma cărora rezultă: *a*) diverşi acizi din seria cetonică (de regulă, arşi în ficat şi ţesuturi; în caz de alteraţie hepatică necombustiunea lor produce, în cursul insuficienţei hepatice sindromul acidozei) şi *b*) amoniacul, din care prin numeroase oxidări, derivă ureea. Ureea reprezintă produsul azotat cel mai simplificat, mai perfect şi mai puţin toxic. Eliminarea ei prin urină va traduce o funcţionare normală a celulei hepatice, pe când prezenţa corpilor intermediari va indica o defectuoasă elaborare hepatică. Astfel cercetarea amoniuriei, proba amoniuriei provocate, aminoaciduria, hipoazoturia, raporturile azoturice, coeficientul de imperfecţie ureogenică al lui Maillard, coeficientul de acidoză, azotul sanguin etc., constitue atâtea mijloace pentru studiarea insuficienţei ureopoietice.

Metabolismul hidraţilor de carbon. Funcţiunea glicogenică

Experienţele clasice ale lui Claude Bernard au demonstrat odată pentru totdeauna că ficatul e nu numai un organ productor de glicogen şi de glucoză, ci şi unul din organele regulatoare ale repartiţiei glucozei în economie.

Hidraţii de carbon alimentari se transformă în cursul digestiei; rezultatul definitiv al acestor transformări îl constitue glucoza. Adusă prin vâna portă la ficat, glucoza este răspândită în circulaţie după nevoile consumării organice. Excedentul este reţinut în ficat, însă nu sub forma de glucoză — aşa precum a fost adusă—ci sub formă de glicogen, produs al deshidratării glucozei. Prin intervenţiunea unei diastaze hepatice speciale, glicogenul— substanţă de rezervă şi ca atare inutilizabilă—trece la nevoe din nou în stare de glucoză, şi ese sub această formă din ficat prin căile suprahepatice. Glicogenul nu constitue însă pentru organism numai o substanţă de rezervă. El joacă un rol capital în majoritatea transformărilor chimice pe cari le săvârşeşte celula hepatică. El e necesar acţiunii ficatului asupra substanţelor toxice (Roger), acţiunii acestuia asupra transformării hemoglobinei (Arthus), asupra distrugerii corpilor cetonici etc.

Nu e aci locul să precizăm influenţa sistemului nervos asupra funcţiunii glicogenice, nici asupra mecanismului turburării ei. Menţionăm numai că această turburare se cercetează prin studiul glicozuriei spontane, al glicuronuriei provocate (alimentare: proba lui Colrat, adrenalinice sau fluorizinice), al glicuronuriei normale şi provocate, al glicemiei etc.

Metabolismul grăsimilor [1]) **Funcţiunea adipogenică**

Grăsimile, în cea mai mare parte, se găsesc sub formă neutră, atât în organism cât şi în alimente. Absobţiunea lor se face numai după o dedublare prealabilă în acizi graşi şi glicerină, sub

1). V. interesantul articol al lui Roger: *Le métabolisme des graisses.* Presse Médicale. No. 92, 1922.

influența fermenților, lipolitici pancreatici și intestinali. Ori, acțiunea acestor fermenți este considerabil întărită prin prezența produsului de secreție externă a ficatului: bila. Reconstituirea grăsimilor neutre se face în pereții intestinali; dar nu totalitatea elementelor participă la această reconstituire. O oarecare cantitate de săpunuri sodice, foarte toxice, trece în vâna portă și este oprită în ficat, făcând astfel să intervină rolul protector, antitoxic, al acestui organ.

Grăsimile neutre reconstituite sunt absorbite și lansate în circulație Ele sunt înmagazinate în organe și țesuturi, unde vor fi dislocate și distruse, Această lipopexie și lipodiereză este foarte marcată pentru pulmon ca și pentru ficat (Roger și Binet), a căror acțiune sinergică și complîmentară se constată cu acest prilej.

In ficat, distrugerea acizilor grași se face în faze succesive: acid B-oxibutiric, acid acetil-acetic, și acetonă, cari sunt apoi arși în prezența glicogenului. Acumularea corpilor acetonici în organism (acidoza) va indica o funcționare patologică a celulei hepatice (Labbé). Vedem, prin urmare, că corpii acetonici provin din două surse: degradarea albuminoidelor, precum am arătat mai sus, și degradarea grăsimilor.

Explorarea funcțiunii de care vorbim se face prin cercetarea acidozei, studiul absobțiunii grăsoase, (proba hemoconiilor a lui Lemierre și Brulé, probă al cărei rezultat negativ va constitui încă un semn de insuficiență hepatică, prin cercetarea materiilor fecale, etc.

Funcțiunea bactericidă

Experiențe nenumărate dovedesc că ficatul, printr'o acțiune fagocitară studiată de Werigo, exercită o influență primordială în fixațiunea microbiană. Dacă asupra colibacilului și streptococului acțiunea sa este mai atenuată, conducând chiar, uneori, la exaltarea virulenței speciei, —asupra bacteridiei carbonoase, stafilococului auriu, diferitelor protozoare, precum și asupra unora din toxinele microbiene ficatul posedă o putere manifest distrugătoare. Prin intermediul bilei și al secrețiunii sale interne, ficatul e chemat să joace, dintre toate organele protectoare ale corpului nostru, rolul cel mai însemnat.

Funcțiunea marțială (Dastre)

Cercetările lui Bunge și Lapicque au arătat că organismul noului născut e mai bogat în fer decât cel al adultului. Pentru formarea globulelor roșii, sugarul se va servi de cantitatea de fer înmagazinată ca *rezervă în ficatul* său, fiindcă laptele matern — de șease ori mai puțin bogat în fer decât organismul său, — nu-i poate oferi acest material. Se înțelege că această rezervă va scădea pe măsură ce copilul va putea să capete, prin o alimentare deosebită, ferul necesar. Astfel se explică de ce un regim lactat exclusiv, dacă este prea îndelungat, produce—prin epuizarea

rapidă a rezervii de fer hepatic — oligosideremia sau anemia ferriprivă a copiilor [1]).

Provenind din distrugerea globulelor roşii, şi în raport cu alimentarea, ferul se elimină foarte încet. El se acumulează în ţesuturi şi mai ales în ficat, sub forma unor compuşi feruginoşi, dintre cari cel mai important e ferina. (Dastre şi Florescu). Aceasta asigură oxidaţiunile intracelulare, în cari ferul serveşte ca vehicul oxigenului. Dealtă parte renovarea sângelui. care îşi reconstitue hematiile sale, găseşte în rezerva de fer a ficatului, o sursă din cele mai bogate.

Insuficienţa funcţiunii marţiale, dealminteri necomplect studiată încă, se traduce prin diferite „stări de anemie intensă, observate în cursul unor afecţiuni hepatice, şi cari se datoresc fără îndoială opririi funcţiunii pigmentare feruginoase, prin care ferul e furnizat globulelor roşii ale sângelui" (Debove, Achard, Castaigne). Acumularea anormală a ferului în ficat se face sub formă de pigment galben (sideroza); ea provine din distrugerea în exces a globulelor roşii, şi se observă frequent în afecţiunile ce se însoţesc de o distrugere a hematiilor (anemie pernicioasă, anemii canceroase, parazitare, stări hemoragice, ciroze, diabet bronzat etc). „Ferul care se acumulează în cazurile patologice, e în stare de hidrat coloidal, şi nu mai pare utilizabil pentru renovarea hematiilor. Iată pentru ce bolnavii sunt aproape totdeauna anemici" (G. H. Roger).

Funcţiunea sanguină.

Celula hepatică se bucură de proprietatea fabricării globulelor roşii în timpul vieţii fetale. Această funcţiune hematopoietică a ficatului fetal,—după unii perzistând câteva luni după naştere, după alţii dispărând la naştere — devine neîndoiasă, la adult, în unele cazuri de infecţiuni cronice şi în leucemie mielogenă, când ficatul suferă o reacţiune embrionară.

După naştere, celula hepatică îşi inversează rolul: din globulo-formatoare ea devine globulo-distrugătoare. Acţiunea hematolitică a ficatului,care se exercită mai ales asupra globulelor bătrâne sau bolnave, explică mecanismul formării pigmentului biliar, provenit din pigmentul sanguin, al cărui fer este reţinut în ficat.

Experienţele lui Doyon şi Nolf, făcute pe câine, au arătat că extirparea ficatului sau distrugerea lui prin injecţiuni de ser hepatotoxic, are ca rezultat scăderea fibrinogenului din plasma sanguină şi necoagulabilitatea sângelui. Aceasta dovedeşte că ficatul e un organ productor de fibrinogen şi că celula hepatică are o funcţiune coagulatoare. Pe de altă parte, alte experienţe au probat că celula hepatică elaborează un ferment anticoagulator,

---

1) Lesné-Binet. *Physiologie normale et pathologique du nourrisson.*

care impiedică formarea plasmazei,-fermentul coagulant din plasma sanguină. Proprietatea anticoagulatoare a celulei hepatice intervine oridecâteori o cauză oarecare tinde să mărească coagulabilitatea sângelui şi restabileşte astfel echilibrul.

Insuficienţa acestor funcţiuni se traduce prin stările hemofilice şi hemoragiile atât de frequente în cursul afecţiunilor hepatice. Cu cât leziunea hepatică e mai gravă, cu atât hemoragiile sunt mai primejdioase. E suficient să amintim că formele hemoragice ale diverselor maladii infecţioase (scarlatină, variolă, difterie etc) se însoţesc de leziuni profunde ale ficatului. In studiarea acestor funcţiuni ne servim de probele reunite de Weil sub numele de insuficienţă hemocrazică.

Funcţiunea termogenetică.

Claude Bernard a atras primul atenţiunea asupra degajării de căldură în ficat, ca rezultat al fenomenelor chimice, atât de intense, ce se petrec într'însul. După datele lui Lefèvre, o treime din producţia zilnică de calorii, la om, se datoreşte funcţionării normale a ficatului. Degajarea de căldură e datorită fermenţilor reductori hepatici, cari liberează oxigenul necesar transformărilor chimice şi numeroaselor procese de oxidare, al căror sediu îl constitue glanda hepatică. In treacât menţionăm că această termogeneză e pusă sub influenţa sistemului nervos. Rolul termogen al ficatului e evident în diferite leziuni hepatice grave; astfel, icterul grav se însoţeşte de hipotermie.

De *funcţiunea biliară* şi *antitoxică* ne vom ocupa mai deaproape în paginile cari urmează.

* * *

Din expunerea succintă care precede se poate deduce cât de multiple şi de variate sunt funcţiunile celulei hepatice. Dar, o întrebare se impune: funcţiunile acestea. să fie oare independente una faţă de alta, sau toate sunt solidare, lucrând în armonie absolută? Toate cercetările recente par a demonstra paralelismul, sinergia diverselor funcţiuni hepatice. Lucrul e dovedit pentru funcţiunea antitoxică şi glicogenică (Roger), pentru glicogenie şi distrugerea corpilor cetonici. Patologia ne arată, pe de altă parte, modificări paralele ale diverselor funcţiuni: insuficienţă glicogenică-ureopoietică etc. Nu-i mai puţin adevărat că tot patologia ne arată o oarecare independenţă a funcţiunilor biliare, de pildă în cazul icterelor disociate. Răspuns precis, aşa dar, nu există încă; problema rămâne să fie soluţionată în viitor.

Dacă examenul fizic este suficient, în unele cazuri de leziuni profunde ale ficatului, pentru ca să asigure un diagnostic, — în alte cazuri nu ne putem mulţumi cu un asemenea examen, şi suntem siliţi să explorăm şi funcţional glanda hepatică, spre a pune diagnosticul unei insuficienţe hepatice. Dar, aşa precum nu

există *o funcţiune*, ci *funcţiuni* hepatice, tot astfel nu există *o* insuficienţă, ci *insuficienţe* hepatice. Raporturile de independenţă sau de asociaţie a acestor insuficienţe — precum am mai spus — n'au fost atât de complect studiate pentru ca, în urma constatării turburării unei singure funcţiuni, să fie îndreptăţită concluziunea că există şi o turburare a celorlalte funcţiuni. Astfel se explică de ce e atât de greu de stabilit clinicește dacă ne aflăm în faţa unei insuficienţe hepatice globale sau a une' insuficienţe parţiale. In plus, probele acestor insuficienţe sunt atât de numeroase, unele dintre ele de executare atât de grea şi îndelungată, concludenţa lor e atât de dubioasă, — prin intervenţiunea unor fenomene fiziologice străine de ficat, — încât nu pot constitui un semn sigur de insuficienţă totală. Rămâne ca, în clinică, să ne mulţumim cu cercetarea unei singure funcţiuni sau a unui grup de funcţiuni pentru a dovedi integritatea sau insuficienţa respectivă.

Studiul insuficienţei globale, fiind prin urmare prea vast şi complex, ne-am propus să cercetăm în scarlatină numai *funcţiunea biliară* şi *proteopexică*, pe cari le vom lămuri în capitolele următoare.

II

FUNCȚIUNEA BILIARA

1. BILA

Compoziție. Rol

Ficatul, o repetăm, este o glandă exo-endocrină. In calitatea sa de glandă exocrină, el secretează bila. Acest produs, care începe să se formeze încă din a 3-a lună a vieții intrauterine, capătă la noul născut aceleași caractere ca și la adult. Limpede și fluidă la eșirea sa din ficat, bila devine vâscoasă și filantă în vezicula biliară. De culoare galbenă închisă, are o reacțiune neutră sau ușor alcalină.

Compoziția chimică a bilei a fost determinată asupra lichidului cules prin o fistulă sau direct din veziculă. Analizele au arătat că în cantitatea de 85—90% apă, pe care o conține bila, se găsesc două grupe de substanțe: unele specifice, altele accesorii. Substanțele specifice sunt reprezentate prin pigmenții și acizii biliari; substanțele accesorii prin diferite săruri minerale, gaze (oxigen, azot, Co_2), materii organice (colesterină, lecitină, grăsimi, săpunuri, mucină și pseudomucină).

Celula hepatică culege materialul pentru formarea bilei din sângele vinei porte. Dacă secretarea ei este neîntreruptă, scurgerea ei în duoden, prin canalul hepato-cisto-coledoc, este discontinuă: ea începe, deobicei, puțin timp după ingerarea alimentelor și durează numai cât ține digestia. In intervalul digestiunilor bila se colectează în vezicula biliară, unde se amestecă cu lichidul secretat de veziculă și se concentrează prin pierdere de apă.

Rolul bilei. Bila intervine în digestie. Fără a intra în amănunte asupra rolului acestui lichid în digestia stomacală, vom spune numai că, datorită bilei, chimul este neutralizat; materiile proteice, albuminele, sunt precipitate, pentru a fi din nou dizolvate într'un exces de bilă. Mult mai necesară însă, este prezența ei în digestia intestinală. Ea mărește puterea amilolitică a sucului pancreatic; grație ei, lactaza intestinală lucrează asupra lactozei, iar fermentul inversiv al zaharozei precum și amilaza — ascunse în pereții intestinali — sunt atrase de bilă, spre a-și exercita acțiunea lor. In digestiunea grăsimilor, bila și sucul pancreatic lucrează în comun. Prima intervine activând lipaza pancreatică

şi intestinală, şi uşurând absorbţiunea prin chilifere a materiilor grase. Cercetările autorilor concordă în a demonstra că retenţia biliară are ca efect o anormală absorbţiune a grăsimilor, cari se regăsesc în mare cantitate în materiile fecale. Deşi experimentatorii clasici consideră că această absorbţiune se face sub influenţa principală a sucului pancreatic, totuşi părerile mai noi tind să accentueze că rolul bilei şi în special al acizilor biliari este primordial (Brodie, Mayo, Hédon). Lemierre şi Brulé au demonstrat acest fapt prin absenţa la ultramicroscop a hemoconiilor [1]) — după un prânz cu materii grase — în cazuri de supresiune a bilei şi integritate a funcţiunii pancreatice.

Bila mai are proprietatea de a împiedica acţiunea mucinazei intestinale, care coagulează mucina. Astfel se explică de ce, la origina unor anumite forme de enterită muco-membranoasă, se găsesc turburări ale secreţiunii biliare.

Prezenţa bilei în intestin mai are un scop. Fără a fi înzestrată cu putere antiseptică [2]), cum se credea înainte, ea se opune putrefacţiilor intestinale. Rolul acesta şi-l îndeplineşte fie indirect (exp. lui Lagane: bila favorizează dezvoltarea microbilor aerobi—colibacili etc.—în dauna celor anaerobi, agenţii principali ai putrefacţiunilor), fie împiedicând direct acţiunea fermenţilor bacterieni asupra materiilor fermentescibile. Mai mult: bila e capabilă a neutraliza oarecari toxine microbiene, cum e de pildă toxina tetanică (Vincent).

In ceea ce priveşte toxicitatea bilei — admisă de Magendie, Bouchard ş. a., contestată de Vulpian ş. a. — Roger o consideră ca prea puţin puternică. In schimb, bila serveşte ca vehicul pentru eliminarea substanţelor toxice exogene, pe cari ficatul le reţine (plumbul, arsenicul etc.)

Semnalăm, în treacăt, că experienţele au arătat influenţa bilei asupra nutriţiei unor ţesuturi, şi în special asupra oaselor, a căror ramoliţie şi alterări s'ar produce în caz de suprimare a secreţiunii biliare (Pawlov, Seidel).

Acţiunea bilei asupra circulaţiei este dovedită clinicește în cazurile de icter, când — se ştie — pulsul este mult încetinit. Această bradicardie (falsă după Bard, totată după Lian) este datorită intoxicaţiunii mai ales prin sărurile biliare, intoxicaţiune care măreşte tonusul cardiac, diminuiază expansiunea diastolică şi răreşte contracţiunile (fără a scoate cu desăvârşire cordul de sub influenţa pneumogastricilor: prof. Danielopol [3]).

Ce devin toate elementele bilei după ce au pătruns în intestin? O parte din ele suferă diferite transformări (asupra

1) Picături refringente grăsoase în sânge, înzestrate cu mişcări browniene şi vizibile la ultramicroscop.

2) Face excepţie pneumococul, pe care bila îl poate distruge.

3) Citat de G. H. Roger.

cărora vom reveni) şi trec în materiile fecale. Totuşi cercetările lui Bischoff au arătat că abia a zecea parte din cantitatea bilei secretate se regăseşte în materii. Alte experienţe au confirmat că produsele de dedublare ale bilei sunt rezorbite prin capilarele vânoase, şi se întorc din nou la ficat prin vâna portă. Celula hepatică va întrebuinţa aceste produse de dedublare pentru a sintetiza din nou compusul secreţiunii sale externe: bila. Se produce aşa dar o continuă circulaţiune de bilă, dela ficat la intestin şi dela intestin la ficat: este *circulaţiunea entero-hepatică* stabilită de Schiff.

2. SUBSTANŢELE SPECIFICE ALE BILEI

Proprietăţi. Origine. Transformări

A) PIGMENŢII BILIARI.

a) Printre materiile colorante normale ale bilei, bilirubina este pigmentul capital. Din ea, prin oxidări succesive, derivă toate celelalte substanţe cromogene, în primul rând biliverdina.

Bilirubina, compus quaternar, amorf sau cristalizabil în prizme ortorombice, de culoare portocalie, este insolubilă în apă, puţin solubilă în alcool şi eter, foarte solubilă în cloroform, glicerină, alcali. Ea se comportă ca un acid slab, şi are o putere tinctorială foarte mare.

Biliverdina, rezultând din oxidarea precedentei, există aproape singură la ierbivore şi animale cu sânge rece. Este o substanţă verde-negricioasă, insolubilă în apă, eter, cloroform, foarte solubilă în alcool, acizi şi alcali.

Origina pigmenţilor. Am menţionat în treacăt, că pigmentul biliar provine din pigmentul sanguin, al cărui fer este reţinut în ficat. Intr'adevăr, materia colorantă a bilei rezultă din transformarea hemoglobinei, care se descompune în hematină; aceasta se hidratează, eliberează ferul şi dă naştere bilirubinei. Transformarea are loc în prezenţa glicogenului. E fapt constatat că bilirubina nu se găseşte decât în bila animalelor cu globule roşii şi că lipseşte la nevertebrate. Introducerea în sânge a unui dizolvant al hematiilor — ca apa distilată de ex. — conduce la mărirea proporţiei materiilor colorante din bilă. Un exces de hemoliză, deasemeni, va contribui la producerea exagerată a pigmentului biliar.

Unde are loc transformarea hemoglobinei? Pentru autorii clasici, hemoglobina este culeasă şi transformată în ficat, al cărui semn de activitate îl reprezintă însăşi elaborarea pigmentului biliar. Aceasta este teoria hepatogenă a formării pigmenţilor.

Revizuirea recentă a teoriilor patogenice în legătură cu icterele, a ridicat însă o problemă, care n'a fost încă definitiv rezolvată. Alături de concepţiunea hepatogenă în producerea pig-

menţilor biliari, s'a ivit o altă concepţiune. Bazându-se pe argumentul biligeniei locale—dupa care bilirubina poate fi elaborată pe loc, prin transformarea hemoglobinei în afecţiunile cele mai diverse (focare hemoragice, eritem nodos, pneumonie etc.) — şi pe argumentul, — invocat de Widal, Abrami şi Brulé [1]) — al retenţiilor biliare disociate în cazurile de icter hemolitic, diverşi autori ajung la concluzia că ficatul nu intervine în producerea pigmenţilor biliari. Biligenia ar avea deci o origine extrahepatică, fie în sânge, fie în ţesuturi ; pigmenţii ajung preformaţi la celulele hepatice, al căror rol s'ar mărgini la acela al unui simplu filtru. In felul acesta, eliminarea bilei este regulată de către celulele hepatice, aşa precum celulele renale regulează eliminarea ureei sau a clorurilor.

Concepţiunea hematogenă însă, nu e împărtăşită de unii experimentatori, pentru cari «teoria hepatogenă rămâne încă la baza problemei biligeniei» [2]).

Circulaţiunea şi transformarea pigmenţilor. Pigmenţii biliari se găsesc în mod normal în sânge. Această colemie fiziologică a fost evaluată de Gilbert şi Herscher la cifra de 1/3600. Pentru partizanii teoriei hematogene, colemia este simplă : pigmenţii iau naştere chiar în circulaţiune. Ficatul nu joacă decât rolul unui filtru electiv, mai mult sau mai puţin perfect. Impermeabilitatea celulei hepatice explică diferitele retenţiuni biliare, când nu e vorba de un obstacol mecanic. Pentru apărătorii concepţiunii hepatogene, ficatul are un dublu pol de secreţiune biliară: un pol intestinal, prin care celula hepatică excretează majoritatea pigmenţilor, şi un pol sanguin, prin care o cantitate foarte mică de pigmenţi e aruncată în circulaţiune. Mecanismul retenţiunilor, prea complex pentru a fi expus în câteva cuvinte, se reduce aci la noţiunea impermeabilităţii polului biliar şi a leziunilor de diferite naturi ale celulelor hepatice [3]).

In intestin pigmenţii biliari, sub influenţa microorganismelor putrefacţiei, sunt în bună parte distruşi. Restul este rezorbit, reluat în circulaţiune şi readus la ficat (circulaţiunea enterohepatică).

b) Pe lângă pigmenţii principali biliari, trebue să insistăm asupra unui alt pigment derivat, care poate lua naştere din hemoglobină şi din bilirubină: *urobilina*. In stare normală, acest pigment are ca origine bilirubina vărsată în intestin, putrefacţiile intestinale transformând pigmentul biliar în urobilină, şi apoi în cromogenul său, urobilinogen. «Urobilina intestinală trece în circulaţiune, ajunge la ficat, care o reţine în parte, şi o readuce

1) Brulé : *Recherches sur les ictères.*
2) Chabrol et Bénard : *Les ictères* (Actualités médicales).
3) Pentru detalii v. Chabrol et Bénard, *op. cit.*

probabil în stare de bilirubină» [1]). Nu tot astfel se petrec lucrurile în condiţiuni patologice, când puterea de reţinere a ficatului diminuiază. Urobilina va trece în abundenţă în bilă şi în urini.

Urobilinuria patologică a pus în discuţie problema locului de producere a urobilinei. In privinţa originii nimeni nu contestă că urobilina are sau o origine sanguină (se găseşte în hematome, revărsări sanguine pleurale etc.), sau se formează în detrimentul pigmenţilor biliari. In ce priveşte însă locul ei de formare în cazurile patologice, s'au ivit numeroase ipoteze. Vom expune pe scurt pe cele mai discutate.

1. *Teoria hepatică* (Hayem, Tissier). Transformarea hemoglobinei în bilirubină are loc numai în parenhimul hepatic. Urobilinuria ar reprezenta insuficienţa cromogenică a celulei hepatice, care nu e capabilă să transforme hemoglobina în bilirubină.

2. *Teoria renală* (Gilbert, Herscher). Urobilina ar lua naştere în parenhimul renal, prin reducerea pigmenţilor biliari reţinuţi în organism. Prezenţa ei în urină ar fi un semn de «colemie», şi nu de insuficienţă biligenică a ficatului.

3. *Teoria enterohepatică* (Labbé, Carrié). Urobilina s'ar forma în intestin prin reducerea bilirubinei; ea ar fi apoi transportată prin vâna portă la ficat, care, dacă e insuficient, o lasă să treacă în circulaţia generală şi să fie eliminată prin urină.

4. *Teoria hematică* (Widal, Abrami, Brulé). Transformarea hemoglobinei în urobilină s'ar petrece în sânge; urobilina ar avea deci o origine hemolitică — fără intervenţia ficatului. Neputând explica prin această teorie decât urobilinuria icterelor hemolitice, fără a cuprinde şi urobilinuriile maladiilor hepatice propriu zise, Brulé admite transformarea urobilineiîn ţesuturi — din bilirubină. Apariţia ei în urină, însă, este în strânsă legătură cu bilirubinemia, aşa cum au evidenţiat-o Gilbert şi Herscher: dacă aceasta din urmă va fi mai puţin intensă, urinile vor conţine numai urobilină; în cazul unui grad mai intens de colemie vor apare în urini şi bilirubina şi urobilina; când colemia devine foarte intensă, urobilinuria e înlocuită de bilirubinurie. Regulatorul urobilinuriei ar fi deci intensitatea mai mult sau mai puţin mare a colemiei, şi nu pierderea capacităţii de reducere a pigmenţilor, pe care ar poseda-o rinichiul, după ipoteza lui Gilbert şi Herscher. Intocmai ca şi pentru explicarea glicozuriei şi glicemiei, trebue să se admită că există şi pentru bilirubină *o barieră de eliminare* («seuil d'excrétion»). Când o retenţie biliară creşte în aşa măsură încât să treacă peste această barieră, bilirubinuria se produce.

In rezumat, «urobilinuria nu face decât să traducă o retenţie anormală de bilirubină în sânge», retenţie provocată ea însăşi

---

1) G. H. Roger: *Physiologie normale et pathologique du foie.*

de o leziune a ficatului. Urobilinuria devine astfel, pentru Brulé, un adevărat semn de insuficiență hepatică, denotând o leziune a celulei hepatice [1]).

B) ACIZII BILIARI.

Acizii biliari, acidul glicocolic şi taurocolic, nu există în bilă în stare liberă, ci sub formă de săruri alcaline, produse foarte toxice. Acizii rezultă din sinteza acidului colalic, nucleu comun (compus ternar) cu un compus azotat: glicocolul deoparte şi taurina de alta.

Origina şi locul de producere. Acidul colalic, nucleul fundamental al sărurilor biliare, se apropie foarte mult, prin constituție, reacțiunile şi produsele sale de dedublare, de colesterină, din care pare să provină (Grigaut). Glicocolul şi taurina, acizi aminați, îşi trag elementele de bază din substanțele proteice furnizate de alimentare: primul se găseşte în organism, în abundență, a doua în raport cu cistina, acidul aminat din care provine.

Unde se elaborează sinteza nucleului colalic cu taurina şi glicocolul? Şi aci, ca şi în privința pigmenților, există două ipoteze. Dupa teoria hematogenă (Brulé), sărurile biliare ar fi preformate în circulație, fără intervenția ficatului, care s'ar comporta față de ele ca un filtru electiv: le-ar culege, le ar concentra, le-ar excreta. După teoria hepatogenă, sinteza s'ar produce la nivelul ficatului. Argumentele *pro* şi *contra* sunt numeroase de o parte şi de alta. Fapt e că problema teritoriului de producere a acizilor biliari continuă încă a fi obscură, întocmai ca şi chestiunea biligeniei pigmentare.

Circulația şi *transformarea acizilor biliari.* Sărurile biliare sunt eliminate, prin bilă, în intestin, în proporții foarte mari. Intervenția probabilă a microorganismelor putrefacției dedublează acizii, dintre cari însă numai acidul colalic se găseşte în intestinul gros şi materii fecale. Ceilalți acizi sunt din nou rezorbiți, şi revin la ficat prin circulația enterohepatică.

C) COLESTERINA.

Vom spune câteva cuvinte asupra unei substanțe nespecifice a bilei, dar nu mai puțin importantă din punctul de vedere al retenției biliare; e vorba de *colesterină.* Este un lipoid, răspândit abundent în țesutul nervos, splină, ficat, ovar, globule roşii şi albe. Colesterina, în circulația sanguină, pare să provină din alimentare şi din unele glande: suprarenalele şi corpurile galbene ovariene. Pentru unii autori, şi ficatul ar fi un loc de origine al colesterinei. In orice caz, ficatul este unul din orga-

1) V. Brulé *op. cit.* p. detalii.

nele regulatoare, care înmagazinează lipoidele, fie pentru a le repartiza din nou în circulaţie, fie pentru a le distruge şi a le elimina. Impermeabilitatea biliară va atrage deci implicit o hipercolesterinemie.

3. RETENŢIA BILIARĂ

Tipuri de retenţie. Retenţia în diferite maladii

Capitolul retenţiilor biliare este în legătură cu teoriile patogenice ale icterelor, a căror clasificare a suferit în ultimii ani, totale modificări. Dacă am insista amănunţit asupra tuturor posibilităţilor de retenţiune biliară, în legătură cu diversele maladii în cari ea se găseşte, am depăşi cadrul acestei lucrări. Vom face prin urmare, o cât mai rapidă expunere a chestiunei.

DIFERITELE TIPURI DE RETENŢIE [1])

Există o gamă întreagă de tipuri clinice de retenţie biliară, începând dela retenţia cea mai slabă până la cea totală.

Prima etapă o constitue *retenţiile biliare uşoare,* caracterizate numai prin prezenţa în urini a diferitelor elemente biliare, fără coloraţiune icterică a pielii. Aceste retenţii pot fi tranzitorii să dureze numai 24 ore, să perziste luni întregi, fără ca subicterul să apară. Brulé insistă asupra apariţiunii în urină în acest tip numai a sărurilor biliare [2]). Paralel cu acestea e important să se caute şi pigmenţii biliari. Niciodată însă — susţine Brulé — nu vom găsi în retenţiile uşoare — sau *latente* cum le denumeşte el — pigmentul biliar adevărat. Dimpotrivă, aproape întotdeauna se va prezenta pigmentul modificat (urobilinogenul şi urobilina) care constitue un semn de insuficienţă hepatică, fiindcă el denotă o retenţie biliară.

Astfel privită chestiunea, frequenţa acestor retenţii biliare este considerabilă. Care este importanţa acestor fapte? Retenţiile biliare latente spune Brulé nu pot fi datorite nici alteraţiunilor chiar incomplecte ale căilor biliare, nici unei hiperfuncţiuni a celulei hepatice. Ele indică, din contră, o turburare funcţională, o hipofuncţiune a acestei celule, o varietate de *insuficienţă* hepatică. Şi atunci, iată interesul practic al evidenţiării unei retenţii latente: precum cercetarea albuminei, de exemplu, la un renal ne indică starea rinichiului şi pronosticul unei afecţiuni în curs, tot astfel căutarea micilor retenţiuni biliare ne va permite cunoaşterea stării ficatului.

Un exemplu tipic ne va lămuri mai bine chestiunea: a neglija explorarea ficatului într'o apendicită cât de uşoară, (această

---

1) Urmăm în acest paragraf indicaţiunile lui Brulé din *op. cit.*
2) Art. *Insuffisance hépatique et rétention biliaire* J. M. Fr. No. 2, 1922

afecțiune se știe că aproape fatal atinge celula hepatică și are ca rezultat apariția elementelor biliare în urină) și a proceda la operațiune prin anestezie cu cloroform, agent toxic pentru ficat, înseamnă a expune pe bolnav la accidente, mai mult sau mai puțin primejdioase, de insuficiență hepatică. Intr'adevăr, intoxicația cloroformică agravează insuficiența hepatică latentă produsă de o apendicită.

Nu se poate cere ca cercetarea acestor retenții să *măsoare* gravitatea leziunii hepatice. Ele vor indica numai că *există* o leziune, care poate fi tranzitorie sau nu. Nu prezintă însă faptul acesta importanța sa, așa precum de pildă, cercetarea albuminei la un bolnav de scarlatină ne fixează atenția asupra existenței sau neexistenței unei leziuni de nefrită? Constatarea retenției biliare latente furnizează în felul acesta un element de diagnostic cu mult înainte de apariția colorațiunii icterice, care singură atrăgea atenția, înainte vreme, asupra leziunii parenhimului hepatic.

Trecând mai departe vom menționa în cadrul retențiilor ceva mai grave, grupul retențiilor *disociate* cari prezintă deasemeni, din punct de vedere patogenic, importanța afirmării unei turburări funcționale hepatice și nu cum se credea înainte, a unei maladii a căilor biliare. Retenția se poate îndrepta, fie numai asupra pigmenților (materii fecale decolorate, colorațiune a tegumenilor, bilirubinurie), fie numai asupra sărurilor (fără bilirubinurie, fără urobilinurie, cu săruri biliare în urină, prurit, bradicardie, absența hemoconiilor). Intermediarele acestor tipuri pot fi retenții complecte de pigmenți cu retenții parțiale de săruri și invers.

Cu o treaptă mai sus găsim un alt tip: pe lângă urobilinurie și colurie salină apare și *colorațiunea subicterică*, făcând tranziție între icterul *metapigmentar* (numai urobilinuric) și cel *ortopigmentar* (bilirubinuric).

Urmează grupul *icterelor tip*, cu retenție *parțială* (urobilina bilirubină, săruri) și cu retenție *totală* (materii decolorate, absența de hemoconii, urobilinuria adesea lipsind). Acest ultim tip, după Brulé, nu este datorit întotdeauna unei obstrucții a coledocului, ci uneori unei leziuni reparabile a ficatului.

Ultima treaptă o constitue *icterele grave*, cari traduc o degenerare rapidă a celulei hepatice, iar funcțional o supresiune a tuturor funcțiunilor; insuficiența hepatică maximă se însoțește cu o insuficiență renală. Aci retenția totală va denota o leziune ireparabila. După o veche expresiune, icterul grav reprezintă pentru ficat, ceeace uremia reprezintă pentru rinichi[1]).

---

1) N'am amintit aci icterele congenitale, hemolitice etc. a căror etiologie și patogenie nu intră în cadrul acestui studiu.

Retenţia biliară in diferite maladii

Retenţiile biliare puse, până acum câţiva ani, pe socoteala fie a unei supresiuni mecanice, fie a unei leziuni inflamatorii ale căilor biliare, sunt departe de a fi în totalitatea lor, expresiunea unor asemenea anomalii. Am arătat mai sus că ele caracterizează, în majoritatea cazurilor, o turburare funcţională a celulei hepatice, a cărei leziune determină—după întindere şi intensitate—apariţia cutărui sau cutărui tip de retenţie.

In majoritatea afecţiunilor hepatice, fie că sunt directe sau atingând indirect ficatul, sindromul retenţiei biliare, deşi se prezintă sub diferite grade de intensitate, apare totuşi sub modalităţi absolut identice, indiferent de agentul morbid producător.

Intr'adevăr, în cursul maladiilor infecţioase, printre cari pneumonia,febra tifoidă, apendicita ocupă primul loc, se iveşte ca o complicaţiune destul de frequentă *icterul* denumit *infecţios secundar.* Concepţiunile patogene recente pun acest icter pe seama alteraţiunilor celulei hepatice, cauzate de localizarea şi în ficat a agentului specific. De cele mai multe ori însă se găseşte în maladiile menţionate retenţia biliară *latentă*, care trebue cercetată în mod sistematic. Dar retenţia poate atinge toate gradele despre cari am vorbit, mergând până la icterul tip sau chiar icterul grav, ultimele varietăţi fiind cu atât mai intense, cu cât ficatul a fost anterior obiectul unor atingeri mai directe (în special prin alcoolism). E bine să notăm totuşi, că icterele paludice şi o categorie de ictere sifilitice (din perioada secundară) sunt considerate de autori ca datorite, nu unor leziuni hepatice, ci unor distrucţiuni sanguine, unor hiperhemolize.

In *icterele infecţioase primitive* localizarea iniţială sau exclusivă a agentului morbid în parenhimul hepatic va avea drept consecinţă producerea unui icter, care poate rezuma el singur întreaga simptomatologie. Un bun exemplu îl oferă bacilul tific, a cărui cantonare, obişnuită în intestin, se face prin excepţie în celula hepatică. Descoperirea spirochetei ictero-hemoragice (Inada Ito) a luminat mai mult concepţia patogenică a icterelor infecţioase primitive. Inocularea sa la cobai a arătat că dacă la început spirochetoza ictero-hemoragică este o *septicemie* cu spirocheţi, după a 5-a—8-a zi ea devine expresia numai a *localizării* agentului în diverse organe şi mai ales în ficat, unde poate fi găsit în abundenţă. Această localizare va determina apariţia diverselor tipuri de retenţie biliară, dela cea mai uşoară până la icterul grav. Iată dar că acelaş agent poate produce atingeri ale celulei hepatice, de gravitate, durată şi intensitate foarte diferite şi — să nu uităm şi aci — în direct raport cu leziunile anterioare ale ficatului.

Am amintit în atâtea rânduri *icterele grave;* ele pot fi produse de microbi banali, de spirocheţi ictero-hemoragici, de diverse

intoxicaţii şi să termine foarte multe afecţiuni hepatice. Am spus că aci celula hepatică nu e numai turburată funcţional, ci şi profund şi ireparabil lezată din punct de vedere anatomo-patologic. Pe lângă turburările funcţiunii biliare vom găsi toate semnele de insuficienţă hepatică, la care se adaugă şi semnele unei leziuni simultane a rinichiului.

Sub aceleaşi aspecte ca şi în diversile infecţiuni se prezintă retenţia biliară în *intoxicaţii*. Cloroformizarea de scurtă durată, de pildă, va determina apariţia unei retenţii biliare uşoare care devine din ce în ce mai intensă, mai durabilă, putând duce până la icterul grav cloroformic (Quénu), dacă narcoza continuă să fie îndelungată. Otrăvirile cu fosfor, hidrogen arseniat, intoxicaţia gravidică, întrebuinţarea prelungită a compuşilor arsenicali (grupa salvarsanului) sunt capabile a produce aceleaşi varietăţi clinice de retenţie biliară.

In afecţiunile hepatice directe, mai cu seamă în *ciroza alcoolică* Brault şi Garban [1]) au constatat de regulă retenţiuni biliare latente perzistând până în perioada terminală a maladiei. In unele cazuri ele sunt trecătoare, în altele ajung până la sindromul icterului-tip şi chiar al icterului grav. In *ciroza biliară* în *ficatul cardiac*, în alte maladii hepatice, retenţiile biliare apar sub aceleaşi modalităţi clinice.

Pentru a termina această enumărare, vom spune câteva cuvinte despre cazurile de retenţie totală, care se vede în *litiaza biliară* şi *neoplasmul capului pancreasului*. Aci retenţiile sunt globale (şi pentru pigmenţi şi pentru săruri) şi brutale (încep şi încetează în mod brusc), datorită supresiunii mecanice în scurgerea bilei.

Din această rapidă expunere, un fapt se degajează: retenţiile biliare sunt mult mai frequent datorite unor *hepatite* decât unor *leziuni a căilor* de eliminare a bilei. E inutil să repetăm că rolul determinant în producerea acestor retenţii îl joacă celula hepatică lezată.

* * *

Vom complecta noţiunile asupra retenţiei biliare prin câteva date asupra raportului ei cu alte turburări funcţionale hepatice. Deşi mijloacele de cercetare a insuficienţei hepatice sunt atât de diverse ca tehnică şi atât de supuse controverselor, încât despre nici unul nu se poate spune că e desăvârşit, — totuşi s'a ajuns la rezultate concordante: retenţiile biliare cele mai uşoare au fost găsite coexistând cu alte insuficienţe hepatice. Mai mult: s'a notat un oarecare paralelism între intensitatea retenţiei biliare şi intensitatea altor turburări funcţionale ale

1) citaţi de Brulé.

ficatului. Firește, nu vom inzista asupra tuturor, dar vom da câteva exemple.

Astfel, în cursul icterelor infecțioase benigne, Chauffard a arătat pentru prima oară existența glicozuriei alimentare și a glaucuriei intermitente. Tot în icterele infecțioase proba fenolftaleinei (Triboulet) este pozitivă. In icterele catarale autorii au descris absența acidului glicuronic în urină, și mai ales neexistența glicuronuriei provocate (proba Roger-Chiray), precum și augmentarea cantității de azot rezidual. In fine, proba hemoclaziei digestive a lui Widal, Abrami și Iancovescu se găsește foarte frequent pozitiva în cazuri de retenție minimă.

Concluzia practică pe care o trage Brulé din toate aceste fapte, e că o insuficiență hepatica din cele mai discrete, poate fi decelată prin explorarea funcțiunii biliare. Un procedeu simplu și rapid, ce se poate întrebuința chiar la patul bolnavului, este constatarea sărurilor biliare și a urobilinei în urină.

4) PROCEDEE DE CERCETARE A RETENȚIEI BILIARE

Urobilina. Bilirubina. Acizii biliari.

Majoritatea diverselor tehnice, cari au de scop cercetarea pigmenților și sărurilor biliare se bazează pe anumite procedee chimice. Negreșit, nu vom menționa toate metodele ce se întrebuințează; vom inzista numai asupra celor mai practice, și asupra celor întrebuințate în cercetările pe cari le-am făcut.

In *urina* proaspătă urobilina nu se găsește decât sub forma cromogenului ei: urobilinogenul, care se transformă ușor în urobilină. Ambii pigmenți au aceiași valoare; totuși e preferabil a cerceta urobilina.

A) UROBILINOGENUL se decelează prin *reacțiunea lui Erlich.*

In câțiva cm.^{3} de urină *proaspătă* se adaugă câteva picături din următorul reactiv al lui Erlich:

Paradimetilamidobenzaldehidă	8 gr.
Acid clorhidric concentrat	80 gr.
Apă distilată	200 gr.

Prezența urobilinogenului se traduce prin dezvoltarea unei colorațiuni roșii mai mult sau mai puțin intense. Pentru autorii germani reacțiunea e intens pozitivă când colorațiunea roșie se produce *la rece*; este pozitivă când se produce la o slabă încălzire, este slab pozitivă când se produce prin fierbere.

Cercetările experimentatorilor au arătat că reacțiunea poate fi pozitivă în prezența acetonei, indolului, scatolului, după ingestia de urotropină. După Steensma, unele urini, cari, după oxidare devin intens pozitive pentru urobilină, sunt negative pentru urobilinogen, ceea ce ar proba că există în urini unele substanțe cari împiedică reacțiunea.

Fără a fi specifică şi sensibilă, reacţiunea Erlich rămâne totuşi practică pentru simplicitatea ei.

B) UROBILINA se cercetează în urinile cari au fost lăsate în contact cu aerul, pentru oxidarea cromogenului. Vom indica două metode de examinare.

1) PROCEDEUL GRIMBERT.

In 30 cm.^{3} urină se adaugă 20 cm.^{3} reactiv Denigès:

Oxid roşu de mercur 50 gr.
Acid sulfuric pur 200 cmc.
Apă distilată 1000 cmc.

Se lasă în repaus 5 minute şi se filtrează. Filtratul e cules într'o ampulă cu robinet. Se adaugă 5 cmc, cloroform şi se agită. Cloroformul e cules prin robinet pe o pălnie umplută cu vată. In cloroformul cules se adaugă pictură cu pictură. atât timp cât se produce o turburare, soluţia următoare:

Acetat de zinc 0.10 ctgr.
Alcool 95° 100 gr.
Acid acetic q. s. pentru a obţine o soluţie limpede.

In momentul în care licoarea se luminează apare o fluorescenţă verde (examinată pe fond negru) când urina conţine urobilină.

2) PROCEDEUL SCHLESINGER.

Se presară peste 10 cmc. urină puţin acetat de zinc. Se adaugă 10 cmc. alcool 95° şi se lasă în contact 10—20 minute. Se agită, se filtrează până la limpezirea absolută, se adaugă 1—2 picături licoare Gram şi se caută fluorescenţa verde pe fond negru.

Pentru a nu cădea în eroarea de a atribui o oarecare valoare urmelor de urobilină fiziologică, autorii sunt de acord, după indicaţia lui Brulé, să considere o urobilinurie ca patologică, când fluorescenţa caracteristică apare net vizibilă *la lumina zilei.*

In cercetările noastre, procedeul Schlesinger ni s'a dovedit mai sensibil decât cel al lui Grimbert.

C) BILIRUBINA.

a) Cercetarea bilirubinei în *urină* se face prin procedeul *Grimbert* foarte sensibil.

Intr'o eprubetă se amestecă 10 cmc. soluţie clorur de bariu 10%, Se agită şi se aruncă pe un filtru precipitatul format, care se spală apoi cu apă distilată. Se găureşte filtrul şi se trage precipitatul într'o altă eprubetă, cu 5 cmc. de alcool clorhidric.

Alcool de 90° 95 cmc.
Acid clorhidric pur 5 cmc.

Totul e pus la bain-marie timp de 1 minut. Dacă urina conţine prigmenţi bilieri, alcoolul, care pluteşte deasupra precipitatului baritic, va fi colorat în verde albăstrui sau verde închis. Dacă se produce o coloraţie brună se adaugă 2 picături de apă oxigenată 10 vol. şi se ţine din nou la bain-marie. In cazul pozitiv culoarea verde trebue să apară.

b) In *materiile fecale* cercetarea bilirubinei se poate face cu *reacțiunea Grigaut*:

Se amestecă materiile fecale în puțină apă clocotindă. Se pune apoi, într'o eprubetă, 5 cmc. din această diluțiune caldă, se adaugă 5 cmc. de acid clorhidric comercial (sau acid tricloracetic: reactiv *Fouchet*). Se amestecă și se adaugă 2—3 pic. de perclorur de fer 1|10. Coloraţia brună sau roză indică prezența urobilinei fecale sau stercobilinei (pigment normal al materiilor fecale, rezultat din reducerea în intestin a bilirubinei). Colorațiunea verde denotă prezența bilirubinei (normală la copiii, hrăniți la sân, până la 3—4 luni). Necolorarea e un semn de acolie pigmentară.

c) Cercetarea bilirubinei în *sânge* se face prin *metoda Gmelin.*

Intr'o eprubetă conținând acid nitric-nitros se toarnă prudent cu o pipetă 1—2 cmc. ser. Albumina coagulează în zona de unire a celor două lichide și formează un disc alb care devine gălbui prin oxidarea albuminei. Când serul conține bilirubină se formează un inel albaștru-verzui imediat deasupra părții gălbui. Apariția colorațiunii se face între 3—10 minule. Când pigmenții sunt foarte abundenți se formează o serie de inele verde. albastru, violet, roșu.

Metoda aceasta calitativă nu este însă suficientă. Se cere o dozare precisă, mai ales știut fiind că există normal în sânge o cantitate mică de bilirubină. S'au indicat diverse procedee pentru apreciarea cantitativă: Gilbert, Herscher și Posternak cu acid nitric-nitros, Fouchet cu acid tricloracetic, van den Bergh cu reactivul diazoic al lui Erlich, Blankenhorn cu dializa bilirubinei sanguine. Toate necesitând o tehnică delicată de laborator, nu vom inzista asupra lor.

D) ACIZII BILIARI.

Nu există încă un mijloc de cercetare cantitativă a acizilor biliari. Se poate caracteriza numai prezența sau absența lor mai mult sau mai puțin intensă,

a) In *urină* ei se pot evidenția prin procedeul *chimic* indicat de *Pettenkoffer* și unul *fizic* descris de *Hay*. Al doilea fiind un mijloc mai practic, mai sensibil și mai rapid decât primul, este preferat de majoritatea autorilor: el se bazează pe scăderea tensiunii superficiale, scădere pe care o produc acizii biliari lichidului în care se găsesc. Reacțiunea este simplă.

Pe o urină *proaspătă* filtrată, într'un pahar, se răspândește încet floare de sulf. Dacă urina e normală sulful rămâne la suprafață; dacă ea conține acizi biliari, o parte din floarea de sult cade puțin câte puțin la fundul paharului. Precipitarea sultului trebue să se producă într'un termen destul de scurt: 5 minute maximum.

Deși alte substanțe ca: săpunurile, peptonele, polipeptidele precum și câțiva acizi aminați pot produce deasemeni scăderea tensiunei superficiale, totuși ele constitue cauze de eroare ne-

glijabile din punct de vedere practic; ne putem mulţumi cu reacţiunea lui Hay, fără a recurge la vre-una din metodele stalagmometrice, cari sunt indicate de unii de autori.

b) In *materiile fecale* prezenţa acizilor biliari este decelată prin *reacţia Pettenkoffer.*

Pe o mică porţiune de materii depuse pe o lamă de sticlă — se lasă să cadă 2 pic. de soluţie de zaharoză 20%, apoi 2—3 pic. de acid sulfuric. Coloarea grenat mai mult sau mai puţin clară sau lipsa de culoare e o dovadă de acizi biliari.

Această reacţiune a ridicat numeroase obiecţiuni, fără să se găsească un alt mijloc mai sigur.

Nu putem termina trecerea în revistă a principalelor mijloace de studiu a retenţiei biliare, fără a menţiona că bila poate fi culeasă şi deci examinată direct din duoden (prin tubul lui Einhorn); că un interes indirect în aprecierea funcţiunii biliare, îl constitue şi dosagiul colesterinei în sânge; că în fine, activitatea sărurilor biliare în intestin, unde acestea cooperează cu lipaza pancreatică la absorbţia grăsimilor, proate fi apreciată şi prin proba hemoconiilor a lui Lemierre şi Brulé. Sunt însă procedee cari nu pot fi întrebuinţate decât după experimentări îndelungate şi necesită în acelaş timp un material de laborator mai complicat. De aceea îşi pierd valoarea din punctul de vedere al practicei curente.

* * *

Aproape nici unul din mijloacele de decelare a retenţiei biliare nu are, precum am văzut, o valoare absolută. Rămâne ca rezultatele obţinute să fie interpretate cu justeţă.

Când, într'o afecţiune oarecare, întrebuinţând diversele procedee de laborator, vom găsi indicii suficiente, şi când una din probele pozitive coincide cu alte probe: când, în totalitate, dovezile de retenţie biliară se asociază cu probele de turburare a uneia sau mai multor funcţiuni hepatice — vom fi în măsură să afirmăm că ficatul este lezat.

III

FUNCȚIUNEA PROTEOPEXICA

1. FUNCȚIUNEA ANTITOXICĂ ÎN GENERAL

Funcțiunea proteopexică constitue un inel din lanțul funcțiunii antitoxice, pe care o posedă ficatul. Ne vom ocupa, pe scurt, de aceasta din urmă, înainte de a trata pe cea dintâi.

Ficatul rămâne, pentru economie, unul din cele mai importante organe de protecțiune. E neîndoios că organismul absoarbe și produce, în mod constant, otrăvuri, a căror acțiune i-ar fi fatală, dacă nu s'ar apăra. Intervenția ficatului în această autointoxicație permanentă stă printre primele mijloace de apărare.

După concepțiunile moderne, noțiunea de intoxicație are limite mult mai largi decât cele ce i se acordau înainte. Un organism e considerat normal când constituția chimică a mediului organic e invariabilă, sau suferă modificări prea puțin însemnate. Când această constituție chimică a lichidelor — cari cup.ind elemente vii: sânge, limfă, plasma interstițială, — este modificată, ne aflăm în fața unei intoxicații, care dovedește o turburare chimică în «interiorul chiar al celulei, adică în partea lichidă în care se găsesc micelele, adevăratele elemente înzestrate cu vitalitate»[1]). Turburările micelare, modificările coloidale se găsesc la baza oricărei intoxicații.

Astfel înțeleasă intoxicația, trebue să spunem că glanda hepatică este organul însărcinat cu menținerea sau restabilirea constituției chimice a organismului. Cum își îndeplinește ea această funcțiune, cu alte cuvinte cum evită intoxicația?

* * *

Funcțiunea antitoxică se poate schematiza în trei modalități, cari reprezintă cele trei etape ale travaliului intrahepatic: fixarea, transformarea și conjugarea substanțelor anormale și chiar normale (cari se găsesc în exces) din sângele care traversează ficatul. Prin aceste mijloace organismul este apărat contra otrăvurilor exo — și endogene.

---

1) Roger. *op. cit.*

Substanţele toxice minerale (ioduri, bromuri, săruri de Hg., Pb. As. etc.), alcaloizii vegetali (nicotina, morfina, atropina etc.) ingeraţi sau injectaţi, se acumulează în ficat, unde sunt fixaţi. O parte este eliminată prin bilă, o alta e transformată, pierzându-şi mai mult din jumătatea puterii ei toxice. Experienţa clasică a lui Schiff a ilustrat, pentru prima oară funcţiunea antitoxică a ficatului: el a arătat că dacă o anumită doză de nicotină, injectată în ţesutul celular al unui câine, constitue o cantitate mortală, — o doză dublă din acelaş toxic injectată în vâna portă, e insuficientă pentru a provoca moartea.

Impotriva otrăvurilor endogene, glanda hepatică reprezintă o barieră tot atât de însemnată. Digestiunea, fermentaţiile şi putrefacţiile intestinale sunt izvoare de produse toxice. Ficatul intervine micşorând sau anihilând acţiunea acestor produse. O dovadă experimentală a funcţiunii antitoxice a ficatului o constitue extirpările totale de ficat la animale, extirpări făcute însă într'o anumită condiţiune (producând fistula lui Eck, care restabileşte circulaţia între vâna cavă şi vâna portă) pentru a menţine viaţa animalului cătâva vreme. Intr'adevăr, peste câteva zile, animalele mor cu fenomene de intoxicaţie lentă a organismului.

Am văzut rolul protector al ficatului, când am vorbit de metabolismul grăsimilor. Spuneam că o parte din săpunurile sodice rezultate din dedublarea grăsimilor în intestin şi foarte toxice trec prin vâna portă şi sunt fixate în ficat.

Am arătat, deasemeni, că transformarea aminoacizilor conduce la formarea amoniacului şi a sărurilor amoniacale, — produse foarte toxice pentru organism. Acestea, prin diverse reacţiuni chimice ce se petrec în ficat, sfârşesc prin a constitui ureea, — corp de 40 ori mai puţin toxic decât primele. Funcţiunea ureopoietică este aşa dar ea însăşi o funcţiune antitoxică.

Printre alte otrăvuri asupra cărora ficatul are o influenţă citâm: alcoolul, toxinele putride şi intestinale. Dintre ultimele trebuesc menţionate: indolul, scatolul, cresolul, cari îşi pierd toxicitatea în ficat, prin conjugarea lor, fie cu acidul sulfuric (ficatul se foloseşte în acest scop de sulful, pe care îl conţine un singur aminoacid: cistina), fie cu acidul glicuronic (care derivă din glucoză). De asemeni hidrogenul sulfurat, rezultat din putrefacţia albuminelor, este reţinut în ficat.

Mai mult ficatul are o afinitate pentru substanţele netoxice ingerate, sau administrate sub formă de injecţiuni. Astfel sunt materiile colorante, şi în special albastrul de metilen, care este reţinut şi distrus în ficat.

Lucrările lui Roger au arătat că funcţiunea antitoxică este

în raport intim cu funcţiunea glicogenică. Cu cât un ficat e mai bogat în glicogen, cu atât el rezistă mai uşor d feritelor substanţe toxice. O aplicare practică importantă a acestui fapt se găseşte în cazurile de operaţiuni prin anestezie cu narcotice. In loc de a prescrie bolnavilor cu o zi înainte de operaţiune, dieta absolută care micşorează avuţia în glicogen a ficatului, li se recomandă o alimentare bogată în hidrocarbonate .In felul acesta, accidentele toxice postoperatorii, datorite narcoticelor-cloroform, eter — sunt înlăturate aproape cu totul.

In clinică, insuficienţa maximă a acţiunii protectoare a ficatului, o constitue sindromul icterului grav,-autointoxicaţia cea mai tipică a organismului. Deşi etiologia sa e atât de diferită, totuşi acest sindrom reprezintă o adevărată entitate clinică distinctă, care — din cauza destrucţiunii profunde a celulelor hepatice — se caracterizează prin anihilarea acţiunii protectoare a ficatului. Se înţelege prin urmare de ce, din punct de vedere al pronosticului, cercetarea funcţiunii antitoxice, în maladiile cari ating direct sau indirect ficatul, prezintă atâta interes.

Explorarea acestei funcţiuni se poate face prin diferite procedee : cercetarea toxicităţii urinare, proba glaucuriei intermitente (Chauffard şi Castaigne, Roch), cercetarea sulfo-conjugării (raportul lui Robin), a glicurono-conjugării (Roger şi Chiray), a indicanuriei provocate (Gilbert şi Weil), proba ftaleinei tetraclorate (Abel şi Rowntree), probele insuficienţei ureopoietice etc.

Dintre toate aceste procedee, trebue să menţionăm că majoritatea autorilor acordă o atenţie deosebită probei lui Roger şi Chiray, probă care s'a dovedit a fi una dintre cele mai sigure.

2. FUNCŢIUNEA PROTEOPEXICĂ

Proba hemoclaziei digestive

Din cele spuse s'a văzut că funcţiunea primordială a ficatului, şi care se găseşte la baza întregii sale activităţi chimice este funcţiunea de reţinere, de fixare a elementelor cari îl traversează. Această funcţiune pexică îl deosebeşte, din punct de vedere fiziologic de rinichiu : unul este organ de reţinere, altul este organ de transit. Dacă această pexie este o etapă primitivă sau una secundară în procesul intrahepatic,-este o chestiune de interes fizio-patologic, pe care nu o vom desbate aci [1]). Fapt este că materiile proteice nu scapă regulei generale de reţinere şi fixare în ficat.

Widal, Abrami şi Iancovescu [2]) au pus în evidenţă existenţa unei funcţiuni proteopexice, adresate substanţelor proteice

---

1) V. interesantul studiu al lui Chauffard: *„Physio-pathologie des insuffisances hépatiques.* Presse médicale No. 99, 1922

2) Presse médicale No. 91, 1920.

cari sunt absorbite, înainte ca ele să se fi transformat în acizi aminați.

Deşi absorbția materiilor proteice de către intestin se face mai cu seamă sub formă de acizi aminați sau polipeptide, totuşi mucoasa intestinală e capabilă să se lase traversată de substanțe mai puțin degradate: albumozele şi în special peptonele, a căror toxicitate în mediul sanguin se cunoaşte de mult. Autorii sus menționați au arătat că albumozele şi peptonele, introduse în circulație, provoacă un şoc coloidoclazic, decelabil înaintea apariției oricărui semn clinic, prin ceea ce ei au denumit *criza hemoclazică*. Această criză, care denotă o profundă manifestare humorală, se caracterizează prin leucopenie, inversiunea formulei leucocitare, hipotensiune arterială, hipercoagulabilitate sanguină, scăderea indicelui refractometric al serului sanguin. Widal şi colaboratorii săi au reuşit să producă criza hemoclazică injectând unui animal cantități minime de peptonă comercială (amestec de albumoze şi peptone); pentru provocarea unei asemenea crize cu acizi aminați, le-a trebuit o doză enorm de mare față de cea dintâi.

Făcând câinelui o fistulă porto-cavă, au constatat că, dacă animalul este în digestie, se produce o criză hemoclazică. Aceleaşi turburări vasculo-hematice se produc injectând în vâna safenă a animalului—tot în timpul digestiei—o doză relativ mică (30—40 cm. c.) de sânge cules din vâna portă. Reacțiunile hemoclazice sunt evidente mai ales în primele două ore ale digestiei, când materiile azotate nu sunt complect elaborate—şi lipsesc în orele terminale ale digesției, când transformarea în aminoacizi e săvârşită.

Din aceste experiențe, autorii de mai sus au tras concluzia că produsele purtate de vână portă în primele stadii ale digestiunii nu pătrund în circulația generală, pentru că *ele sunt oprite de ficat* şi că dimpotrivă, dacă ficatul le lasă să treacă, ele provoacă turburări hemoclazice. Se ştie că experimental şi clinic, perioada digestivă a unui organism normal se traduce nu prin leucopenie ci prin leucocitoză: leucocitoza digestivă.

Pornind dela aceste considerațiuni, Widal şi elevii săi au propus o probă, care—prin studiarea reacțiunilor vasculo-hematice după un prânz azotat—este susceptibilă a indica funcțiunea proteopexică a ficatului.

* * *

Proba hemoclaziei digestive. Individul de examinat trebue să nu fi mâncat din seara precedentă examenului; absorbția numai a apei nu falşifică rezultatele

Se stabileşte echilibrul vasculo-sanguin al bolnavului, înaintea oricărei alimentări. I se dă apoi să absoarbă 200 gr. lapte; această

cantitate este suficientă pentru a provoca criza hemoclazică (la unii, chiar 15 gr. pot produce hemoclazia).

In urmă, din 20 în 20 minute se face numărătoarea leucocitelor, se urmăreşte tensiunea arterială, formula leucocitară, coagulabilitatea sanguină şi indicele refractometric al serului. In genere, după primele 20 minute, se poate obţine un rezultat pozitiv, care devine maxim după 40 minute; totul reintră în ordine după cel mult 3 ore.

In practică, ne putem mulţumi cu numărătoarea leucocitară, leucopenia constituind un indice constant şi suficient al reacţiunii hemoclazice.

Trebue insistat asupra faptului ca bolnavul să nu fi ingerat înaintea probei cantităţi cât de mici de materii albuminoide cari pot inumiza contra hemoclaziei.

La un individ normal ingestiunea a 200 gr. lapte nu provoacă nici o turburare hemoclazică; din potrivă se constată hiperleucocitoză şi hipertensiune.

In maladiile cari nu lezează ficatul, deasemeni, proba rămâne negativă.

In afecţiunile hepatice grave, hemoclazia este intens pozitivă traducându-se prin următoarele turburări: o scădere la $^1/_2$ sau $^1/_3$ din cifra iniţială a leucocitelor, inversiunea formulei leucocitare scăderea tensiunii cu 1—2 cm. mărirea coagulabilităţii sanguine şi scăderea indicelui refractometric al serului. Criza poate fi complectă, toate elementele crizei urmând evoluţiei sincrone; uneori ea este disociată (leucopenie fără hipotensiune etc.) După ce a trecut criza (în medie peste o oră şi jumătate) cifrele scăzute suferă adesea o modificare trecătoare în sens invers şi se ridică puţin.

In afecţiunile hepatice uşoare, criza hemoclazică rămâne încă foarte sensibilă. Când semnele clinice, uneori şi cele urologice au dispărut cu totul, bolnavul părând a se fi restabilit complect proba perzistă încă pozitivă câtăva vreme, dovedind încetineala cu care se produce întoarcerea integralităţii funcţiunii hepatice.

In maladiile infecţioase, în cari ficatul este tranzitoriu atins —febra tifoidă, pneumonia, tuberculoza, apendicita—proba este pozitivă.

In fine la alcoolici (f. frequent), în tratamentul cu compuşi arsenicali, în administrarea cloroformului, funcţiunea proteopexică dovedită prin desechilibrul vasculo-sanguin, este deasemeni atinsă.

* * *

Se cuvine să arătăm şi câteva din părerile emise asupra hemoclaziei digestive. Astfel C. Erdmann [1]), bazându-se pe 20

1) Medizinische Klinik No, 14, 1922,

observaţiuni culese pe diferiţi bolnavi cu leziuni hepatice manifeste, observaţiuni în cari a găsit: numai 4 cazuri pozitive, iar 9 negative şi 7 cu crize disociate, nu acordă crizei hemoclazice nici o valoare în diagnosticul insuficienţei hepatice. H. Meyer Estorf [1]) găseşte din 64 cazuri de leziuni hepatice, 47 pozitive şi conchide că hemoclazia digestivă reprezintă un mijloc de explorație utilă a funcţiunilor hepatice. I. E. Wolf [2]) în urma cercetărilor făcute pe 162 cazuri, conchide că hemoclazia trebue să fie considerată ca un semn foarte sensibil de insuficienţă hepatică. El nu este însă de acord cu Widal şi elevii săi asupra interpretării fenomenului. Bazat pe lucrările lui Abderhalden ş. a. Wolf susţine că albuminele *alimentare* sunt dezintegrate complect în tubul digestiv. Şocul este produs, nu de albumine şi de albumoze ci de acizii aminaţi şi chiar de produsele de descompunere mai înaintate (acidul carbamic d. ex.). Celula hepatică se mărgineşte la sinteza acestor albumine, iar insuficienţa ei conduce la trecerea în exces a acizilor aminaţi în circulaţia generală. In fine pentru Glaser [3]) leucopenia alimentară este funcţiune de vasodilatație periferică; aceasta s'ar produce prin prezenţa acizilor biliari, cari ar determina un reflex pe calea nervului vag. Din contră, leucocitoza digestivă este funcţiune de vasoconstricţie periferică.

Şocul hemoclazic al hepaticilor — spre deosebire de şocul coloidoclazic adevărat — nu se însoţeşte de simptome clinice satelite. El face parte din ceeace Widal a denumit «semeiologia ocultă».

Fără a intra în discuţiuni teoretice, vom spune că fiind dată extrema sensibilitate a acestei probe — în indicarea gradului celui mai uşor şi mai latent de insuficienţă hepatică —, constatarea unei probe pozitive nu ne poate îndritui să afirmăm că ne aflăm în faţa unei leziuni hepatice serioase; rezultatul trebue confruntat cu simptomele clinice şi cu rezultatele furnizate prin explorarea altor funcţiuni. Totuşi proba hemoclaziei digestive prezintă un mare interes practic, prin sensibilitatea sa, prin faptul că constitue adesea singura dovadă a unei deficienţe hepatice, a unui «hepatism latent (Glénard)».

---

1) Klinische Wochenschrift No. 18. 1922.
2) Schweizerische medizinische Wochenschrift No. 31, 1922.
3) Medizinische Klinik No, 15, 1922.

V

CÂTEVA LAMURIRI

Toate observaţiunile culese şi prezentate în paginile următoare, se referă la cazuri de scarlatină uşoară [1]).

Se ştie că, în cursul maladiilor infecţioase, ficatul este atins în mod constant.

Scarlatina, maladie infecţioasă, e natural să nu scape acestei regule.

Ori, elementele simptomatice manifeste ale hepatitelor infecţioase acute nu se pronunţă decât în leziunile profunde ale parenhimului hepatic. In clinică cele mai adeseori, atingerea ficatului trece neobservată şi numai autopsiile revelează, în asemenea împrejurări, grade uşoare de degenerescenţă celulară, dovedind localizarea agentului morbid şi în parenhimul acestei glande.

Pentru acest considerent, atenţia noastră a fost îndreptată în special asupra cazurilor *uşoare* de scarlatină. Am evitat, pe cât s'a putut, cazurile în cari s'a ivit cea mai neînsemnată complicaţie, — ceeace ar fi putut da loc unor erori de interpretare, prin intervenţia unor fenomene fizio-patologice străine de funcţiunea ficatului. Complicaţiile de asemenea natură, cari totuşi s'au produs, sunt indicate în mod special,

Din cauză că n'am avut la îndemână decât mijloace reduse — fie prin lipsa substanţelor chimice necesare, fie prin insuficienţa aparelajului de laborator — a trebuit să renunţăm la diferite procedee şi chiar — într'un anumit procedeu — la toate detaliile de cercetare, pe cari le comportă întrebuinţarea sa. Astfel, dosagiul bilirubinei în sânge n'a fost făcut: deasemeni, în proba hemoclaziei digestive, în unele cazuri, a trebuit să ne mulţumim nu numărătoarea leucocitelor; în altele am cercetat, în plus, şi formula leucocitară. Pentru fiecare probă se indică metoda utilizată.

Am întrebuinţat semnele: + + + +, + + +, + +, +, pentru rezultatele: intens pozitiv, pozitiv, slab pozitiv, urme.

---

1) Face excepţie un singur caz de scarlatină hipertoxică (Obs. No. 10), care a sucombat a doua zi după începutul cercetărilor noastre.

V.

OBSERVAȚIUNI

Caz. 1. *I. A.* 7 ani. Exantem generalizat. Adenopatie
a 5-a zi dela apar. erupției: R. Hay = + +
Urobilinogen = neg.
Urobilină (Sch)=neg.
Bilirubină = +

Caz. 2. *R. Bl.*, $4^1/_2$ ani. Exantem discret. Adenopatie. Dureri reumatismale
a 6-a zi dela apar. erupției: R. Hay = neg.
Urobilinogen = neg.
Urobilină (Sch)=++
Bilirubină = neg.
nor albumină

Caz. 3. *L. V.* $6^1/_2$ ani. Descuamare. Edem generalizat
a 13-a zi dela apr. erupției: R. Hay = + +
Urobilinogen = neg.
Urobilină (Sch)=neg.
Bilirubină = neg.
nor albumină

Caz. 4. *R. Ba.* 10 ani. Descuamare. Adenopatie.
a 11-a zi dela apar. erupției: R. Hay = + +
Urobilinogen = neg.
Urobilină (Sch)=neg.
Bilirubină = neg.

Caz. 5. *S. V.* 9 ani. Descuamare. Adenopatie.
a 10-a zi dela apar. erupției: R. Hay = + +
Urobilinogen = neg.
Urobilină (Sch)=neg.
Bilirubină = neg,

Caz. 6. *M. D.* $9^1/_2$ ani. Descuamare. Adenopatie.
a 10-a zi dela apar. erupției: R Hay = +
Urobilinogen = neg.
Urobilină (Sch)=neg.
Bilirubină = + +

Caz. 7. *M. M.* 3 ani. Eritem generalizat. Anginâ.
a 5-a zi dela apar. erupției: R, Hay = neg.
Urobilinogen = + +
a 7-a zi dela apar. erupției: R. Hay = neg.
(desc. incip.) Urobilinogen = +
Bilirubină = neg.
Urobilină (Sch)=nge.

Caz. 8. *S. P.* 10 ani. Exantem generalizat. Anginâ.
a 5-a zi dela apar. erupției: R. Hay = + +
Urobilinogen = neg,
Urobilină (Sch) = +
Bilirubină = + +
a 6-a zi dela apar. erupției: R. Hay = neg.
(desc. incip.) Urobilinogen = neg.
Urobilină (Sch)=neg.
Urobilină (Gr) =neg.
Bilirubină = neg.

Caz. 9. *I. N.* 8 ani. Exantem intens generalizat.
a 4-a zi dela apar. erupției: R. Hay = + +
Urobilinogen = neg.
Urobilină (Sch)=neg.
Bilirubină = + +

Caz. 10. *V. K.* 7 ani. Erupție f. intensă. Stare comatoasă. Scarl. hipertoxică. Deces.
a 3-a zi dela apar. erupției: R. Hay = + + +
Urobilinogen = +
Urobilină (Sch)= ++
Bilirubină = neg,

Caz. 11. *S. I.* 12 ani. Exantem difuz. Anginâ.
a 7-a zi dela apar. erupției: R. Hay = +?
Urobilinogen =+++
Urobilină (Sch)= ++
Bilirubină = neg.
Fecale:
R. Grigaut=slabă col. roz.
R. Pettenkoffer =necolor

Caz. 12. *A. I.* 14 ani. Exant. palid. Adenopatie
a 8-a zi dela apar. erupției: R. Hay = + + +
Urobilinogen = +
Urobilină (Sch).= + +
(Gr.) = neg.
Bilirubină = neg.
nor gros albumină.

Caz. 13. *L. K.* 7 ani Erupție discretă.

a 2-a zi de la apar. erupției : R. Hay = neg.
Urobilinogen = neg.
Urobilină (Sch) = neg.
Bilirubină = neg.

a 3-a, 4-a, 5-a zi . . . . . la fel

a 6-a zi dela apar, erupției : R. Hay = +
(erupția a dispărut) Urobilinogen = neg.

a 7-a zi dela apar. erupției : R. Hay = +
Urobilinogen = neg.

a 8-a zi dela apar. erupției : R. Hay = + + +
Urobilinogen = neg.

a 9-a zi de la apar. erupției : R. Hay = + +
(desc. incip.) Urobilinogen = neg.

a 10-a zi dela apar. erupției : R. Hay = +
Urobilinogen = neg.

a 11-a zi dela apar. erupției : R. Hay = + +
Urobilinogen = neg.

a 12-a zi dela apar. erupției : R. Hay = +
Urobilinogen = neg.

a 13-a zi dela apar. erupției : R. Hay = neg.
(și zilele următoare) Urobilinogen = neg.

Caz. 14. *N. A.* 6 ani. Eritem intens generalizat.

a 5-a zi dela apar. erupției : R. Hay = + +
Urobilinogen = neg.

a 6-a zi dela apar. erupției : R. Hay = + + +
Urobilinogen = neg

a 7-a zi dela apar. erupției : R. Hay = + + + +
Urobilinogen = + + +

a 8-a zi dela apar. erupției : R. Hay = + +
(erup. disp.; desc. incip.) Urobilinogen = +
Urob. (Sch.) = + + + +
Bilirubină = neg.

a 9-a zi dela apar. erupției : R. Hay = +
Uribilinogen = neg.
Urobilină (Sch.) = + + +
Bilirubină = neg.

a 10-a zi dela apar. erupției : R. Hay = +
Urobilinogen = neg.
Urobilină (Sch.) = + +
Bilirubină = neg.

a 11-a zi dela apar. erupției : R. Hay = +
Urobilinogen = neg.
Urobilină (Sch) = neg.
Bilirubină = neg.

a 12-a zi dela apar. erupției : R. Hay = neg.
(și în zilele următoare) Urobilinogen = neg.

Caz. 15. *I. Z.* 8 ani Erupție discretă. Anginâ.

a 4-a zi dela apar. erupției: R. Hay = + + +
Urobilinogen = + + +

a 5-a zi dela apar. erupției: R. Hay = neg.
Urobilinogen = +
Urobilină (Sch.) = + +
Bilirubină = neg.

a 6-a zi dela apar. erupției: R. Hay = neg.
(erup. disp.; desc. inc.) Urobilinogen = +
Urobilină (Sch.) = +
Bilirubină = neg.

a 7-a zi dela apar, erupției: R. Hay = neg.
Urobilinogen = neg.

a 8-a zi dela apar. erupției: R. Hay = + + +
Urobilinogen = neg.

a 9-a zi dela apar. erupției: R. Hay = + ?
Urobilinogen = neg.

a 10-a zi pela apar. erupției: R. Hay = neg.
Urobilinogen = neg.

a 11-a zi dela apar. erupției: R. Hay = + +
Urobilinogen = neg.

a 12-a zi dela apar. erupției: R. Hay = neg.
(și în zilele următoare) Urobilinogen = neg.

Caz. 16. *F. B.* $5^1/_2$ ani Erupție discretă. Hiperemia amigdalelor.

a 4-a zi dela apar. erupției: R. Hay = + +
Uribilinogen = neg.

a 5-a zi dela apar. erupției: R. Hay = + +
Urobilinogen = neg.
Urobilină (Sch.) = neg
Bilirubină = neg.

a 6-a zi dela apar. erupției: R. Hay = + +
(erupția disp.; desc. incip.) Uribilinogen = neg.

a 7-a zi dela apar. erupției: R. Hay = +
Urobilinogen = neg.

a 8-a zi dela apar. erupției: R. Hay = +
Urobilinogen = neg.

a 9-a zi dela apar. erupției: R. Hay = neg.
(și în zilele următoare) Urobilinogen = neg.

Caz. 17. *P. T.* $4^1/_2$ ani. Erupție intensă. Anginâ. Prurit. Bradicardie

a 2-a zi dela apar. erupției: R. Hay = + + + +
Urobilinogen = neg.
Urobilină (Sch.) = neg.
Bilirubină = neg.

a 3 a și a 4-a zi . . . . . la fel.

a 5-a și a 6-a zi . . . . . R. Hay = + + +
Urobilinogen = neg.

a 7-a și a 8-a zi . . . . . R. Hay = +
Urobilinogen = neg.
a 9-a zi dela apar. erupției: R, Hay = neg.
(și în zilele următoare) Urobilinogen = neg.

Caz. 18. *Ț. W*, 9 ani, Erupție intensă generalizată.
Tumefacția amigdalelor

a 7-a zi dela apar, erupției: R. Hay = neg.
(desc. incip,) Urobilinogen = ++++
a 8-a zi dela apar. erupției: R. Hay = neg.
Urobilinogen = ++++
Urobilină (Sch.) = neg
Bilirubină = + +
a 9-a zi dela apar. erupției: R. Hay = neg.
Urobilinogen = +
Urobilină (Sch.) = ++
Bilirubină = neg.
a 10-a zi dela apar. erupției: R. Hay = neg.
Urobilinogen = neg.
Urobilină (Sch.) = +
Bilirubină = neg.
a 11-a zi dela apar. erupției: } toate reacțiunile neg.
(și în zilele următoare) }

Caz 19. *E. B.* 4 ani. Exantem generalizat. Ușoară adenopatie
a 5-a zi dela apar. erupției: R. Hay = neg.
Urobilinogen = + +
Urobilină (Sch.) = neg,
Bilirubină = neg.

ora 9^{15} 13000 leuc.
« 9^{20} 200 gr, lapte
« 9^{45} 17000 leuc.
« 10^{15} 20000 «
« 10^{45} 14000 «

Caz 20 *Ț. L.* $5^1/_2$ ani. Erupție palidă. Hiperemia amigdalelor.
a 5-a zi dela apar. erupției: R. Hay = + +
Urobilinogen = neg.
Urobilină (Sch.) = neg.
Bilirubină = +

ora 9^{05} 15000 leuc.
« 9^{10} 200 gr. lapte
« 9^{30} 17000 leuc.
« 9^{55} 19000 «
« 10^{25} 16000 «

Caz. 21. *C. Ab.* 8 ani. Erupție palidă generalizată.

a 4-a zi dela apar. erupției: R. Hay = + +
Urobilinogen = neg.
Urobilină (Sch.) = ++
Bilirubină = neg.
Fecale:
R. Grigaut = col. brun rozată.
R. Pettenkofer = necol.

Formula leucocitară

Ora				ora 9^{40}	10^{10}
9^{40}	13500	leuc.	Polin. n.	59%	62%
9^{50}	200	gr. lapte	« eos.	7%	10%
10^{10}	11000	leuc.	Mono. mari	2%	9%
10^{45}	10000	«	« mici	32%	8%
11^{20}	14500	«	metamiel.		3
			tant. nucl.		6
			Cel. Türk.		2

Caz. 22. *E. A.* 7 ani. Exantem. generalizat cu veziculc miliare. Adenopatie

a 6-a zi dela apar. erupției: R. Hay = neg.
Urobilinogen = neg.
Urob. (Sch.) = ++++
„ (Gr.) = +
Bilirubină = neg.

ora	10	14500	leuc.
«	10^{10}	200	gr. lapte
«	10^{25}	12000	leuc.
«	10^{55}	9500	«
«	11^{20}	13500	«

Caz. 23. *M. U.* 25 ani. Exant. generalizat intens. Adenopatie.

a 5-a zi dela apar. erupției: R. Hay = + +
Urobilinogen = neg.
Urobilină (Sch.) = neg,
Bilirubină = neg.

ora	8^{40}	16000	leuc.
«	8^{45}	200	gr. lapte
«	9^{05}	19500	leuc.
«	9^{25}	17000	«
«	9^{50}	15000	«
«	10^{20}	16500	«

Caz. 24. *T, A.* 11 ani. Erupție punctiformă. Anginâ.

a 7-a zi dela apar. erupției (desc. incip.): R. Hay = neg.
Urobilinogen = neg.
Urobilină (Sch.) = neg.
Bilirubină = neg.

ora	8^{30}	15000	leuc.
«	8^{40}	200 gr.	lapte
«	9^{00}	11000	leuc.
«	9^{20}	9500	«
«	9^{50}	16500	«
«	10^{15}	14500	«

Caz. 25. *E. D.* $9^1/_2$ ani. Exantem- difuz. generalizat. Ușoară adenopatie

a 7-a zi dela apar. erupției (desc. incip.): R. Hay = + +
Urobilinogen = neg.
Urobilină(Sch.)= + +
Bilirubină = neg.

ora	9^{10}	10000	leuc.
«	9^{35}	200 gr.	lapte
«	9^{55}	8500	leuc.
«	10^{15}	7500	«
«	10^{35}	6500	«
«	11	12000	«

Caz. 26. *C. Al.* 8 ani. Exantem difuz generalizat.

a 4-a zi dela apar. erupției: R. Hay = neg.
Urobilinogen = neg.
Urobilină (Sch.)=neg.
Bilirubină = neg,

a 6-a zi dela apar. erupției: R. Hay = + + + +
Urobilinogen = + +
Urobilină (Sch.)=neg,
Bilirubină = neg.

ora	9^{15}	10000	leuc.
«	9^{20}	200 gr.	lapte
«	9^{35}	13000	leuc.
«	9^{55}	9000	«
«	10^{35}	9500	«

a 13-a zi dela apar. erupției (desc. intensă): R. Hay = +
Urobilinogen = neg.
Urobilină (Sch.)= neg.
Bilirubină = neg.

ora	8^{40}	9000	leuc.
«	8^{55}	200 gr.	lapte
«	9^{15}	8000	leuc.
«	9^{45}	7000	«
«	10^{10}	9500	«

Caz. 27. *R, Z.* 12 ani. Erupție generalizată. Angină.

a 4-a zi dela apar, erupției: R. Hay = + +
Urobilinogen = +
Urobilină (Sch)=neg.
Bilirubină = neg.

a 5:a zi dela apar. erupției: Urobilină (Sch) = +
Fecale:
R. Grigaut = col. brun rozată,
R. Pettenkoffer = necolorare

Formula leucocitară

Ora			Gra 9,45	Ora 10,30
9^{45}	20000 leuc.	Polinucl n.	90%	84%
10^{10}	200 gr. lapte	Mononucl. mari	7%	1%
10^{30}	16000 leuc.	Mononucl. mici		4%
11	14000 leuc.	Mielocite	1%	1%
11^{30}	19000 leuc.	Metamiel.	2%	10%

a 8-a zi dela apar, erupției: R. Hay = + +
(desc. incip.) Urobilinogen = +
Urob. (Sch) = ++
Bilirubină = neg.

Fecale:
R. Grigaut = col. brun rozată
R. Pettenkoffer = necolorare

Formula leucocitară

Ora			Ora 10.05	Ora 10^{30}
10,^{05}	14,000 leuc.	Polinucl. n.	81%	66%
10,^{10}	200 gr. lapte	» eos.	4%	6%
10,^{30}	10,000 leuc.	» baz.		1%
11	8,000 leuc.	Mono mari	14%	19%
11,^{30}	15,500	» mici	1%	1%
		Metamiel.		7%

Caz. 28. *F. D.* 11 ani. Erupție generalizată.

a 4-a zi dela apar. erupției: R. Hay = + + +
Urobilinogen = neg.
Urob. (Sch) = neg.
Bilirubină = +

Formula leucocitară.

Ora			Ora 9^{40}	Ora 10^{20}
9^{40}	22,000 leuc.	Polinuc. n.	85%	79%
10^{00}	200 gr. lapte	Eosinotile	3%	3%
10^{20}	18,000 leuc.	Bazofile	3%	1%
10^{50}	16,000 leuc.	Mon. mici	8%	7%
11^{20}	19,500 leuc.	Mon. mari	1%	1%
11^{45}	23,000 leuc.	Metamiel.		8%
		Mielocit		1%

Caz. 29. *G. P.*, 14 ani. Exantem intens generalizat.

a 3-a zi dela apar. erupției : R. Hay = neg.
Urobilinogen = + +
Urobilină (Sch) = neg.
Bilirubină = neg.

a 5-a zi dela apar. erupției : R. Hay = neg.
Urobilinogen = +

Formula leucocitară.

Ora			Ora 10^{00}	Ora 10^{30}	Ora 12
10	22.500 leuc.	Polinucl. n.	79%	76%	66%
10^{10}	200 gr. lapte	Polinucl. eos.	—	4%	10%
10^{30}	23.500 leuc.	Mono mari	19	18%	15%
10^{55}	19,500 leuc.	Mono mici	1	2	8
11^{30}	21.500 leuc.	Mielocit	1	—	—
12	22,000 leuc.	Cel. Türk	—	—	1

a 9-a zi dela apar. erupției : R. Hay = + + + +
Urobilinogen = neg

a 10-a zi dela apar. erupției : R. Hay = + +
Urobilinogen = neg.

a 11-a zi dela apar. erupției : R. Hay = + ?
(desc. inc.) Urobilinogen = neg.

Formula leucocitară

Ora			Ora 10^{00}	Ora 10^{25}
10	10000 leuc.	Polinucl. n.	70%	81%
10^{05}	200 gr. lapte	Polinucl. eos.	15 »	6 »
10^{25}	9000 leuc.	Polinucl. baz.		1 »
10^{55}	7500 leuc.	Mono. mari	5 »	2 »
11^{25}	10500 leuc.	Mono. mici	2 »	6 »
		Mielocit	1 »	—
		Metamielocit	6 »	4 »
		Cel. Türk	1 »	—

a 12-a zi dela apar. erupției : R. Hay = neg.
Urobilnogen = neg.
nor fin albumină

a 13-a zi dela apar. erupției : R. Hay = + +
Urobilinogen = neg.

a 14-a zi dele apar. erupției : R. Hay = + ?
Urobilinogen = neg.

a 15-a zi deia apar, erupției : R. Hay = neg.
Urobilinogen = neg.

a 16-a zi dela apar. erupției : R. Hay = + +
Urobilinogen = neg.

a 17-a zi dela apar. erupției : R. Hay = neg.
Urobilinogen = neg.

Formula leucocitară.

Ora			Ora 10^{10}	Ora 10^{35}	Ora 12^{15}
10^{10}	8500 leu	Polinucl n.	53%	52%	66%
10^{15}	200 gr.l apte	Polinucl eos.	10 »	5 «	12 »
10^{35}	6200 leuc.	Polinucl baz.	2 »	1 »	— »
10^{55}	6000 leuc.	Mono mari	16 «	37 »	16 »
11^{25}	6500 leuc,	Mono mici	7 »	1 »	2 »
11^{55}	9500 leuc.	Mielocit	2 »	— »	— »
12^{15}	9000 leuc.	Meloa mielocit	10 »	4 »	4 »

a 18-a zi dela apar. erupției: R. Hay = + +
Urobilinogen = neg.
a 19-a zi dela apar. erupției: R. Hay = + ?.
Urobilinogen = neg,
a 20-a zi dela apar. erupției. R. Hay = neg.
(și în zilele următ.) Urobilinogen = neg.

Caz. 30. *S. Ag.* 9 ani. Erupție difuză generalizată, vezicule miliare.
a 4-a zi dela apar. erupției: R. Hay = + + + +
Urobilinogen = neg.
a 5-a zi dela apar. erupției: R. Hay = + + + +
Urobilinogen = neg.
Urobilină (Sch) = neg
Bilirubină = neg.

Formula leucocitară.

Ora			Ora 9^{45}	Ora 10^{10}	Ora 11^{45}
9^{45}	19000 leuc,	Polinucl. n.	76%	89%	76%
9^{50}	200 gr. lapte	Polinucl. b.	15 »	6 »	10 »
10^{10}	21000 leuc.	Polinucl. eos.	1 »	2 »	1 »
10^{40}	17500 leuc.	Mono mari	5 »	— »	4 »
11^{20}	20000 leuc.	Mono mici	2 »	— »	5 »
11^{45}	185000 leuc.	Metamiel.	1 »	3 »	4 »

a 6-a zi dela apar. erupției: R. Hay = + + +
Urobilinogen = neg.
a 7-a zi dela apar. erupției: R. Hay = + ?
Urobilinogen = + +
a 8-a zi dela apar, erupției: R, Hay = neg.
Urobilinogen = +
Urob. (Sch.)= + +
Bilirubină = neg,
a 9-a zi dela apar. erupției: R, Hay = + ?
(desc. incip. Uribilinogen = neg.
a 11-a zi dela apar. erupției: R. Hay = neg.
Urobilinogen = neg.

Formula leucocitară

Ora				Ora 9^{55}	Ora 10^{20}	Ora 12^{15}
9^{55}	9000	leuc.	Polin n.	51%	52%	52%
10	200	gr. lapte	« eos.	18 «	18 «	9 «
10^{20}	7000	leuc.	« baz.	—	—	1 «
10^{40}	6500	«	Mono mari	26%	16%	16 «
11^{15}	7500	«	« mici	1 «	9 «	6 «
11^{45}	10000	«	Mielocit	—	—	1 «
12^{15}	9500	«	Metamiel.	4%	5%	14 «
			Cel. Türk.	—	—	1 «

a 12-a zi dela apar. erupției : R. Hay = neg.
(și în zilele următoare) Uribilinogen = neg.

Caz. 31. *F. L.* 11 ani. Exantem. generalizat. Anginâ.

a 2-a zi dela apar, erupției : R. Hay = + +
Urobilinogen = neg.
a 6-a zi dela apar. erucției : R. Hay = + + +
Urobilinogen = neg.
Urob. (Sch.) = neg.
Bilirubină = neg.
a 7-a zi dela apar. erupției : R. Hay = + +
(desc. incip. Urobilinogen = neg.
a 8-a zi dela apar. erupției : R. Hay = + +
Urobilinogen = neg.

Formula leucocitară

Ora				Ora 10	Ora 10^{35}	Ora 12
10	12000	leuc.	Polin. n.	56%	55%	59%
10^{15}	200	gr. lapte	« eos.	8 »	6 «	6 «
10^{35}	10000	leuc.	« baz.	—	1 «	—
10^{55}	7500	«	Mono mari	15%	11 «	24%
11^{25}	14000	«	Mono mici	13 »	9 «	—
12	12500	«	Mielocit	—	1 «	1%
			Metamieloc.	8%	16 «	10 «

a 9-a zi eela apar. erupției : R. Hay = + ?
Urobilinogen = neg.
a 10-a zi dela apar. erupției : R. Hay = neg.
(și în zilele următoare) Uribilinogen = neg.

Caz. 32. *M. Ab.*[1]) 12 ani. Intră în spital cu o ușoară anginâ apărută cu o zi înainte, bănuindu se că ar face scarlatină. Temperatura 37[1]. Nici o erupție pe corp. In tot timpul maladiei a fost afrebil. A treia zi după intrarea în spital o erupție punctiformă foarte discretă se evidențiază la nivelul plicilor și persistă 2 zile. Până la a 15-a zi dela începutul boalei

1) Frate cu C. Ab. (caz. 21).

nici un alt simptom nu s'a manifestat; a 15-a zi un uşor început de descuamare la niv. articulaţiei genuchiului confirmă diagnosticul clinic.

a doua zi de boală . . . . R. Hay = + + + +
Urobilinogen = neg.

a treia zi de boală . . . . R. Hay = + + +
Urobilinogen = neg.
Urob. (Sch.) = + +
Bilirubină = neg.

a 4-a zi de boală . . . . . R. Hay = + +
Urobilinogen = +
Fecale:
R. Grigaut = col. rozată
R. Petenkofer necolor.

Formula leucocitară

Ora				Ora 10^{40}	Ora 10^{05}
10^{40}	22500	leuc.	Polin, n.	75%	78%
10^{45}	200 gr.	lapte	« eos.	9 «	9 «
11^{05}	17000	leuc.	« baz.	1 «	—
11^{30}	16500	«	Mon. mari	14 «	5 «
12	15000	«	Mon. mici	—	4 «
			Mielocit	—	2 «
			Metamiel	1 «	2 «

a 16-a zi de boală . . . . R. Hay = + +
Urobilinogen = +

a 17-a zi de boală . . . . R. Hay = + + +
Urobilinogen = + ?
Urob. (Sch.) = neg.
Bilirubină = neg.

a 18-a zi de boală . . . . R, Hay = +
Urobilinogen = neg.

a 19-a zi de boală . . . . R. Hay = neg.
(şi în zilele următoare) . . Urobilinogen = neg.

In	4	urini	cercet.	a	3-a	zi	dela	apar.	erupţiei	toate	probele	neg.
„	2	„	„	„	4-a	„	„	„	„	„	„	„
„	1	„	„	„	8-a	„	„	„	„	„	„	„
„	2	„	„	„	15-a	„	„	„	„(în desc)	„	„	„
„	1	„	„	„	17-a	„	„	„	„ „	„	„	„
„	1	„	„	„	18-a	„	„	„	„ „	„	„	„
„	1	„	„	„	20-a	„	„	„	„ „	„	„	„

VI.

DISCUȚIUNEA CAZURILOR

1. REZUMAT STATISTIC.

Din cele 44 cazuri, ale căror observațiuni sunt trecute pe scurt în paginile anterioare, 5 au fost cercetate în epoca de descuamare, mult depărtată de aparițiunea erupției — jalonul după care ne-am condus în indicarea momentului cercetărilor. Cum toate probele de urină ale acestor 5 cazuri au fost negative, ele nu vor intra în discuțiunea de mai jos, decât pentru a servi la fixarea timpului de dispariție a sindromului urologic de retenție biliară.

Vom discuta prin urmare cele 39 de cazuri cari rămân. Din acestea, 25 sunt observațiuni numai asupra funcțiunii biliare; la restul de 14, a fost încercată și proba hemoclaziei. In fine, adăugăm că au fost urmărite zi cu zi — din cele 39 cazuri — numai 12, în ce privește acizii și pigmenții biliari.

Reacțiunea lui Hay pozitivă am întâlnit-o cel mai frequent. Intr'adevăr, prezența acizilor biliari a fost decelată în 25 de urini; în 14 nu s'au găsit. Procentul e prin urmare de 64%. In cazurile urmărite zi cu zi, reacțiunea Hay a fost găsită mult mai frequent: din 12 cazuri ea a apărut în 11; procetul se ridică la 92%. In majoritatea cazurilor, ea s'a ivit în a 4-a zi, și a dispărut cam a 10-a zi dela apariția erupției. Reacțiunea a fost în general mai intensă la sfârșitul perioadei eruptive și începutul celei de descuamare. Frequent s'a găsit chiar în a 3-a zi dela erupție; în 2 cazuri, chiar a 2-a zi după erupție, reacțiunea a fost intens pozitivă. In unele cazuri, ea a perzistat 12—13 zile după apariția erupției; într'un caz, a dispărut abia după a 18-a zi.

Reacțiunea benzaldehidei pentru decelarea urobilinogenului, am găsit-o mai puțin frequentă. Din 39 cazuri, ea a fost pozitivă în 12, negativă în 27 (procentul = 30%). Din 12 cazuri, urmărite zi cu zi, numai în 8 a apărut urobilinogenul (procentul =66%). El a perzistat, în genere, între a 4-a—8-a zi dela apariția erupției. Intr'un singur caz, a apărut în a 3-a zi; în 2 cazuri, a perzistat a 10-a zi și a 13-a zi; într'un caz a dispărut a 16-a zi.

E aci locul să menționăm că Umber găsește pozitivă reac-

țiunea benzaldehidei în 85—90% din cazuri, făcând din această reacțiune chiar un mijloc de diagnostic al scarlatinei. Din cele ce preced se vede că nu putem admite această cifră ridicată; dimpotrivă accentuăm mai mult asupra frequenței cu care se găsește reacțiunea Hay în scarlatină. De notat deasemeni că, pe lângă faptul prezenței acizilor biliari în lipsa urobilinogenului, reacțiunea Hay a fost premergătoare, în unele cazuri, reacțiunii benzaldehidei și a perzistat — în și mai multe cazuri — un timp mai îndelungat decât secunda.

Nu putem trece cu vederea un fapt a cărei explicațiune n'am putut-o urmări. Am găsit în 2 cazuri (obs. No. 15 și 29) intermitențe în prezența sărurilor biliare. Faptul sugerează o întrebare: se găsesc oare în urină substanțe cari ar putea face să crească tensiunea superficială — și deci să împiedice reacțiunea Hay — cu toată prezența acizilor biliari? Sau însăși leziunea celulei hepatice e de așa natură încât produce intermitența eliminărei acizilor biliari?

Urobilina, decelată prin procedeul Schlesinger, am întâlnit-o în 36% din cazuri — și din cele urmărite zilnic *50%*.

Se știe că urobilinogenul este cromogenul urobilinei. Ar urma ca, în toate urinile, în cari se găsește urobilina, să se găsească și urobilinogenul. Totuși, trebue să menționăm, că în 4 cazuri urobilinogenul a lipsit, deși urobilina a fost pozitivă, — ceea ce confirmă observațiile lui Steensma, despre cari am vorbit. O posibilitate de eroare, provenită din cerința de a se cerceta reacțiunea benzaldehidei pe o urină proaspătă, trebue menționată spre a se evita: o urină proaspătă poate să nu conțină urobilinogen, și totuși urina culeasă în cele 24 ore precedente să prezinte o reacțiune intensă pentru urobilină.

Bilirubina, din 39 de urini, s'a găsit în 7 cazuri (procentul = 17%).

In materiile fecale n'am constatat pigmenți biliari adevărați; în schimb am găsit acizi biliari.

Trecem la analiza modalităților sub cari au apărut urologic elementele biliare.

Din 39 cazuri, 9 au prezentat toate probele negative; în 12 am constatat acizi biliari paralel cu pigmenți modificați (urobilinogen și urobilină); în 2 acizi biliari cu pigmenți adevărați (bilirubină); în 5 acizi biliari cu ambele categorii de pigmenți; în 8, numai acizi biliari fără pigmenți și 3 numai cu pigmenți modificați. Cazuri de pigmenți adevărați fără acizi nu au fost. In total deci, 30 cazuri au prezentat retențiuni biliari (procent=77%).

Din cele 12 cazuri urmărite, 7 au fost cu săruri biliare și pigmenți modificați, 1 cu săruri și pigmenți de ambele feluri și 4 numai cu acizi biliari. Turburările secreției biliare, în cazurile urmărite zi cu zi, se găsesc **100**% din cazuri.

Turburările apărute în cele mai multe cazuri de la a 4-a —5-a zi de la erupţie au dispărut a 11—12-a zi.

* * *

Proba hemoclaziei a fost încercată pe 14 cazuri. Deşi în 7 cazuri, pe lângă numărătoarea leucocitelor, a fost căutată şi formula leucocitară [1]), totuşi nu vom discuta datele furnizate de modificarea evidentă a acestei formule. Numărul prea mic al cazurilor pe cari ea a fost cercetată, precum şi rezultatele, oarecum disparate, nu ne îndreptăţesc să tragem vre-o concluzie. Le publicăm numai cu titlul de document, spre a servi în viitoarele cercetări pe cari le vom face. Ne vom baza prin urmare în discutarea reacţiunii lui Widal, numai pe numărul leucocitelor. Am considerat ca pozitivă proba în care căderea numărului leucocitelor — urmând ingerării unei cantităţi de 200 gr. lapte — a fost cel puţin de 2000.

Din 14 cazuri examinate, am notat în 8 o leucopenie pasageră, atingând maximul în 40 minute (procentual = 57%). Din cele 6 cazuri negative, numai 3 au fost cercetate o singură dată; restul de 3 a reacţionat pozitiv la a doua cercetare. Procentul cazurilor pozitive creşte în felul acesta la 80%. Prima probă a fost făcută, în general, a 5-a zi după apariţiunea erupţiunii. A doua probă — în cele 3 cazuri — a fost experimentată a 11-a zi (2 cazuri) şi a 13-a zi (un caz). Cele 3 cazuri rămase negative au fost cercetate şi ele în a 5-a zi dela apariţia erupţiei.

Intr'un caz, proba lui Widal a fost făcută şi în a 17-a zi, reacţionând pozitiv, după ce în a 5-a zi ea fusese negativă, şi în a 11-a devenise pozitivă.

* * *

Analizând cazurile în cari s'a cercetat hemoclazia paralel cu retenţia biliară, se observă că în toate cazurile de leucopenie s'au găsit şi sindrome de retenţiune; în majoritatea lor, aceste sindrome se refereau la retenţiuni de săruri biliare şi pigmenţi modificaţi (7 cazuri). In două cazuri (20, 23), în cari leucopenia nu s'a arătat, s'au constatat totuşi slabe retenţiuni biliare. Intr'un caz (24), cercetat a 7-a zi dela apariţia erupţiei, numai leucopenia a fost pozitivă, pe când sindromele de retenţie au lipsit. Intr'un alt caz (19) în care s'a cercetat, numai o singură dată, leucopenia şi simptomele retenţiei (în aceeaşi zi), s'a obţinut, pentru ambele cercetări, rezultate negative.

---

1) Toate formulele leucocitare sunt datorite bunăvoinţei D-rei Dr C. Sterescu.

2. RETENȚIA BILIARA ȘI PROBA LUI WIDAL IN SCARLATINA.

In prima parte a acestei lucrări am arătat că, dacă retențiile biliare se pot prezenta sub diferite grade de intensitate, ele apar însă sub aspecte absolut identice în majoritatea afecțiunilor cari ating direct sau indirect ficatul.

Scarlatina, precum rezultă din observațiunile cari preced, nu scapă acestei regule. Am văzut, într'adevăr, că dacă se cercetează sistematic, zi cu zi, apariția elementelor biliare în urină, nici un caz nu face excepție în ceeace privește turburarea funcțiunii biliare.

Intrucât privește tipul de retenție biliară, cazurile noastre cari au fost — aproape în totalitate — de o gravitate foarte mică, au revelat că forma cea mai frequentă, sub care se întâlnește retențiunea biliară în scarlatină, este retenția biliară *latentă* — prima etapă din gama tipurilor de retenție. In majoritatea cazurilor, retenția latentă s'a manifestat prin apariția sărurilor biliare alături de pigmenți modificați; în prea puține s'au găsit săruri biliare alături de pigmenți adevărați și rareori urobilinuria a fost însoțită de bilirubinurie.

In schimb, o modalitate mai frequentă de retenție a fost cea *disociată*, — disociarea îndreptându-se numai asupra sărurilor biliare.

Nu arareori e semnalată în scarlatină și retenția biliară cu colorațiunea sub-icterică, pe care însă noi n'am întâlnit-o. In mod excepțional, apare în scarlatină icterul-tip. (Din 250 cazuri, intrate în secțiunea de contagioși a spitalului de copii, în decurs de 4 luni, s'a semnalat numai un singur caz de icter-tip).

Localizarea agentului morbid al scarlatinei în celula hepatică, a cărei leziune determină — după întindere și intensitate — apariția cutărui sau cutărui tip de retenție biliară, nu poate fi deci pusă la îndoială. In afară de prezența în urină a sărurilor biliare însăși prezența urobilinei, (cum a indicat-o Brulé, și cum sunt de acord a o admite și majoritatea autorilor), precum și prezența urobilinogenului (după Neubauer ș. a.), este un indiciu de leziune, de insuficiență hepatică în scarlatină. Bénard a semnalat de altminteri, în câteva cazuri, simptome de insuficiență hepatică, traduse prin intermitența eliminării albastrului de metilen, și prin glicozurie alimentară.

Ne rămâne să spunem câteva cuvinte asupra ivirii și dispariției sindromului urologic al retenției biliare. Precum am văzut, retenția se ivește, în genere, în a 4-a zi dela apariția erupției, intensitatea reacțiunilor sporește la finele perioadei erutive și începutul descuamării. Se poate spune că funcțiunea biliară este restabilită în majoritatea cazurilor — dacă considerăm dispariția elementelor biliare din urină — în a 13-a zi dela erupție (vezi și observațiile urinilor culese în perioada de descuamare).

* * *

Inainte de a discuta datele noastre asupra funcţiunii proteopexice, vom menţiona câteva constatări interesante publicate de curând într'un studiu asupra „crizei sanguine în maladiile infecţioase“ de către Friedeman şi Nubian [1]). Aceşti autori cercetând, în repetate rânduri, leucopenia cu ajutorul probei lui Widal — pe un număr de 110 cazuri de diferite maladii infecţioase (dintre cari 59 numai scarlatină), ajung la concluzia că, în general, ea este negativă în toate maladiile infecţioase, exceptând scarlatina. In aceasta din urmă, dacă se consideră procentul de 95% cazuri pozitive, pe care autorii l-au obţinut, — proba lui Widal nu numai că ar fi un simptom caracteristic, dar ar constitui „cu mare probabilitate, un simptom în favoarea scarlatinei, în cazurile dubioase“.

Fără a se putea pronunţa dacă leucopenia — indice pozitiv al reacţiunii — poate fi utilizată ca simptom timpuriu, autorii o socotesc, din cauza «constantei ei apariţiuni şi a lungii ei persistenţe“ în scarlatină (între a 3-a şi a 25-a zi de boală) ca un «simptom care întrece cu siguranţă toate celelalte metode diagnostice».

Mai mult: o reacţiune anterior devenită negativă, se afirmă din nou pozitivă, în cazul unei complicaţiuni târzii a maladiei (angină, adenopatie, nefrită).

Cercetările noastre [2]) referindu-se numai la cazuri de scarlatină, nu ne putem spune cuvântul asupra utilităţii probei lui Widal ca metodă de diagnostic diferenţial. Ceea ce putem afirma e că am găsit şi noi un procent foarte mare de reacţiuni pozitive (80%), şi poate că această proporţie ar fi fost şi mai mare dacă, o recunoaştem, am fi procedat la cercetări repetate în toate cazurile cari au reacţionat negativ. Este, într'adevăr, surprinzător faptul că în 3 cazuri, cari au reacţionat negativ a 5-a şi a 6 a zi dela apariţiunea erupţiunii, proba lui Widal a devenit pozitivă în a 11-a sau a 13-a zi. De asemeni a perzistat să fie pozitivă în a 17-a zi după erupţiune, într'un caz în care în a 5-a zi fusese negativă.

Putem deci trage concluzia că în majoritatea cazurilor de scarlatină, funcţiunea proteopexică este turburată. Această turburare, dacă nu survine la începutul maladiei, se afirmă mai târziu. In 2 cazuri, în cari sindronul urologic de retenţie biliară dispăruse aproape, proba lui Widal a confirmat încă leziunea perzistentă a ficatului.

Câteva cuvinte asupra cazului 32. Internat în spital numai fiindcă se *bănuia* că maladia sa va fi o scarlatină (deoarece

---

1) Klinische Wochenschrift, No. 40/1922.

2) Am luat cunoştiinţă de studiul menţionat, după ce terminasem aceste cercetări, — începute dealtminteri înainte de publicarea constatărilor celor 2 autori.

fratelui său bolnav i se confirmase acest diagnostic), *M. Al.* prezintă, a 2-a zi după îmbolnăvire, sindrome de retenție biliară și a 4-a zi reacțiunea lui Widal a fost pozitivă. Abia după a 5-a zi de boală, o erupție foarte discretă, și după a 15-a zi o descuamare tipică au confirmat diagnosticul, care în primele zile numai se *bănuia.*

Este un caz izolat, pentru ca să ne permitem să tragem vre-o concluzie; el merită însă să fie relevat.

Ca încheere a tuturor acestor fapte și considerațiuni, vom inzista asupra importanței cercetării leziunii hepatice în scarlatină. Observațiunile noastre demonstrează, în mod suficient, că în cazuriie *cele mai ușoare* turburările funcționale ale ficatului sunt o regulă. Dacă, în cursul scarlatinei «constatarea acestor turburări n'are decât un interes simptomatic, — ea trebue însă să facă pronosticul rezervat în cazurile severe, căci țesutul de scleroză, ușor începută încă în faza acută a afecțiunii, poate în cele din urmă să se constitue și să creeze o adevărată ciroză de natură infecțioasă» (Castaigne).

VI

CONCLUZIUNI

Studiând turburările funcţiunii biliare şi proteopoxice a ficatului, în cazuri puţin grave de scarlatină, se constată că:

1) In ce priveşte funcţiunea biliară, leziunea hepatică se manifestă prin sindrome urologice. cari se găsesc 100 % din cazuri.

2) Retenţiunile biliare, în majoritatea cazurilor, aparţin tipului de retenţie latentă.

3) *a*) Prin proba lui Hay (săruri biliare) — care ar fi deci cea mai indicată pentru constatarea retenţiei — se obţine cea mai frequentă reacţiune pozitivă (92 % din cazuri).

b) Prezenţa urobilinogenului se observă în 66 % din cazuri.

4) In ce priveşte funcţiunea proteopexică, cercetată prin proba lui Widal, ea se găseşte turburată în 80 % din cazuri.

5) Proba lui Widal trebue considerată ca posedând o mare sensibilitate în dovedirea unei cât de uşoare deficienţe hepatice.

6) Leziunea hepatică trebue urmărită în *toate* cazurile de scarlatină, pentru descoperirea din timp a cirozei de natură infecţioasă, care s'ar putea produce.

Văzută şi bună de imprimat

Preşedintele tezei — Decanul facult. de medicină

(ss) **Prof. D-r M. Manicatide** — (ss) **Prof. D-r Thoma Ionescu**

BIBLIOGRAFIE

Auché ş. a., Fièvres éruptives (col. Gilbert-Thoinot), 1920.
Brulé M., Recherches sur les ictères, 1922.
Castaigne-Brulé ş. a, Le foie et le pancréas, (col. Sergent), 1921.
Castaigne-Fiessinger, Les maladies du foie et des voies biliaires, 1918
Chabrol-Bénard, Les ictères (Actualités médicales), 1921.
Clinique et laboratoire, No. 10, Nov., 1922.
Clogne, Analyses de chimie biologique, 1920.
Feer. Diagnostik der Kinderkrankheiten, 1922.
Feer-Finkelştein ş. a., Lehrbuch der Kinderheilkunde, 1921.
Garnier-Lereboullet ş.a., Les maladies du foie et leur traitement, 1910
Gley, Physiologie, 1921.
Le Journal médical français, No, 2, Febr., 1922.
Le monde médical, No. 606, Iulie, 1922.
Matthes, Lebruch der Differentialdiagnose der innerer Krankheiten, 1922.
Mongour, Précis des maladies du foie (col. Testut), 1914.
Nebécourt, Précis de médecine des enfants, 1922.
Roger H. G., Physiologie normale et pathologique du foie, 1922.
Ronchèse, Guide pratique pour l'analyse des urines, 1921.
Variot, Traité pratique des maladies des enfants de premier âge, 1921
Vires, Les maladies du foie et du pancréas, 1913.
Weill-Péhu, Fièvres éruptives (col. La pratique des maladies des enfants. vol. VI), 1922.